

**THERAPIE DER HYPERPROLAKTINÄMIE MIT BROMOCRIPTIN,  
LISURID, MESULERGIN UND TERGURID**

**ROSWITHA NIEDERDORFER**

**1987**

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt  
der Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. E. Buchborn

THERAPIE DER HYPERPROLAKTINÄMIE  
MIT BROMOCRIPTIN, LISURID,  
MESULERGIN UND TERGURID

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Roswitha Niederdorfer  
aus  
Salzburg

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. von Werder

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 10. 1987

## Meinen Eltern

|     |                                   |    |
|-----|-----------------------------------|----|
| 1.  | Einleitung                        | 1  |
| 2.  | Die Entstehung der Philosophie    | 2  |
| 3.  | Die Entwicklung der Philosophie   | 3  |
| 4.  | Die Philosophie der Gegenwart     | 4  |
| 5.  | Die Philosophie der Zukunft       | 5  |
| 6.  | Die Philosophie der Vergangenheit | 6  |
| 7.  | Die Philosophie der Gegenwart     | 7  |
| 8.  | Die Philosophie der Zukunft       | 8  |
| 9.  | Die Philosophie der Vergangenheit | 9  |
| 10. | Die Philosophie der Gegenwart     | 10 |
| 11. | Die Philosophie der Zukunft       | 11 |
| 12. | Die Philosophie der Vergangenheit | 12 |
| 13. | Die Philosophie der Gegenwart     | 13 |
| 14. | Die Philosophie der Zukunft       | 14 |
| 15. | Die Philosophie der Vergangenheit | 15 |
| 16. | Die Philosophie der Gegenwart     | 16 |
| 17. | Die Philosophie der Zukunft       | 17 |
| 18. | Die Philosophie der Vergangenheit | 18 |
| 19. | Die Philosophie der Gegenwart     | 19 |
| 20. | Die Philosophie der Zukunft       | 20 |
| 21. | Die Philosophie der Vergangenheit | 21 |
| 22. | Die Philosophie der Gegenwart     | 22 |
| 23. | Die Philosophie der Zukunft       | 23 |
| 24. | Die Philosophie der Vergangenheit | 24 |
| 25. | Die Philosophie der Gegenwart     | 25 |
| 26. | Die Philosophie der Zukunft       | 26 |
| 27. | Die Philosophie der Vergangenheit | 27 |
| 28. | Die Philosophie der Gegenwart     | 28 |
| 29. | Die Philosophie der Zukunft       | 29 |
| 30. | Die Philosophie der Vergangenheit | 30 |
| 31. | Die Philosophie der Gegenwart     | 31 |
| 32. | Die Philosophie der Zukunft       | 32 |
| 33. | Die Philosophie der Vergangenheit | 33 |
| 34. | Die Philosophie der Gegenwart     | 34 |
| 35. | Die Philosophie der Zukunft       | 35 |
| 36. | Die Philosophie der Vergangenheit | 36 |
| 37. | Die Philosophie der Gegenwart     | 37 |
| 38. | Die Philosophie der Zukunft       | 38 |
| 39. | Die Philosophie der Vergangenheit | 39 |
| 40. | Die Philosophie der Gegenwart     | 40 |
| 41. | Die Philosophie der Zukunft       | 41 |
| 42. | Die Philosophie der Vergangenheit | 42 |
| 43. | Die Philosophie der Gegenwart     | 43 |
| 44. | Die Philosophie der Zukunft       | 44 |
| 45. | Die Philosophie der Vergangenheit | 45 |
| 46. | Die Philosophie der Gegenwart     | 46 |
| 47. | Die Philosophie der Zukunft       | 47 |
| 48. | Die Philosophie der Vergangenheit | 48 |
| 49. | Die Philosophie der Gegenwart     | 49 |
| 50. | Die Philosophie der Zukunft       | 50 |



## INHALTSVERZEICHNIS

| Abschnitt | Seite                                             |
|-----------|---------------------------------------------------|
| 1.        | EINLEITUNG 3                                      |
| 1.1       | Dopamimetische Ergot-Verbindungen 3               |
| 1.2       | Dopaminerge Hemmung der Prolaktin-Sekretion 4     |
| 1.3       | Dopaminrezeptoren 6                               |
| 1.4       | Hyperprolaktinämie 7                              |
| 1.4.1     | Therapiekonzepte 11                               |
| 1.4.2     | Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie 12     |
| 1.5       | Inhalt der vorliegenden Arbeit 13                 |
| 2.        | METHODEN UND UNTERSUCHTE PATIENTEN 14             |
| 2.1       | Prolaktinbestimmung 14                            |
| 2.2       | Untersuchte Patienten 14                          |
| 2.2.1     | Patienten mit Prolaktinomen unter Bromocriptin 14 |
| 2.2.2     | Patienten mit Prolaktinomen unter Lisurid 14      |
| 2.2.3     | Patienten mit Prolaktinomen unter Mesulergin 15   |
| 2.2.4     | Patienten mit Prolaktinomen unter Tergurid 15     |
| 3.        | ERGEBNISSE 16                                     |
| 3.1       | Kasuistiken 16                                    |
| 3.1.1     | Bromocriptin-Therapie 16                          |
| 3.1.2     | Lisurid-Therapie 25                               |
| 3.1.3     | Mesulergin (CU 32-085)-Therapie 35                |
| 3.1.4     | Tergurid-Therapie 44                              |

| Abschnitt | Seite                                                                      |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------|
| 3.2       | Vergleiche zwischen Bromocriptin,<br>Lisurid, Mesulergin und Tergurid 50   |
| 3.2.1     | Wirkungen und Nebenwirkungen der Langzeit-<br>therapie mit Bromocriptin 51 |
| 3.2.2     | Wirkungen und Nebenwirkungen der Langzeit-<br>therapie mit Lisurid 54      |
| 3.2.3     | Wirkungen und Nebenwirkungen der Langzeit-<br>therapie mit Mesulergin 56   |
| 3.2.4     | Wirkungen und Nebenwirkungen der Langzeit-<br>therapie mit Tergurid 58     |
| 4.        | DISKUSSION 60                                                              |
| 5.        | ZUSAMMENFASSUNG 64                                                         |
| 6.        | LITERATUR 66                                                               |
|           | LEBENS LAUF                                                                |

## 1. EINLEITUNG

### 1.1 Dopamimetische Ergot-Verbindungen

=====

Derivate der Mutterkorn-Alkaloide, die im Mittelalter durch den Genuß von verunreinigtem Roggenbrot zu großen Vergiftungsepidemien führten (Ergotismus = Antoniusfeuer /1/), werden schon seit längerer Zeit therapeutisch eingesetzt. So Ergotamin bei der Prophylaxe des Migräneanfalls, die dihydrierte Form zur Behandlung der Orthostase (Dihydergot®), zur Therapie der Zerebralsuffizienz (Hydergin®) bzw. Tonisierung des Uterus (Methergin®).

Diese "klassischen" Wirkungen der Mutterkorn-Alkaloide beruhen auf ihrer Interaktion mit  $\alpha$ -adrenergen und serotoninergen Rezeptoren. Zudem können Mutterkorn-Derivate Dopamin-Rezeptoren im zentralen Nervensystem und an der Hypophyse stimulieren. Die Erkenntnis, daß Prolaktin ein eigenständiges Hormon des Hypophysenvorderlappens des Menschen ist und unter überwiegend inhibitorischer dopaminerg-er hypothalamischer Kontrolle steht sowie die Tatsache, daß eine Verminderung von zentralvenösem Dopamin beim Morbus Parkinson eine wichtige Rolle spielt, hat zur Entwicklung zahlreicher dopaminomimetischer Ergot-Derivate geführt, von denen Bromocriptin (Pravidel®) seit einigen Jahren und Lisurid (Dopergin®) seit Anfang 1983 therapeutisch zur Verfügung stehen.

## 1.2            Dopaminerge Hemmung der Prolaktin-Sekretion =====

Daß humanes Prolaktin für die postpartale Laktation von essentieller Bedeutung, die Hyperprolaktinämie in etwa 20 % der Fälle Ursache der sekundären Amenorrhöe, und das Prolaktin-produzierende Hypophysenadenom der häufigste Hypophysentumor ist, ist erst in den letzten zehn Jahren klar geworden /8/. Auch, daß die Sekretion des Prolaktins - es handelt sich um ein einkettiges Peptidhormon aus 198 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 22 500 - unter überwiegend inhibitorischer hypothalamischer Kontrolle steht, über den Prolaktin-Inhibiting-Factor, bei dem es sich um das biogene Amin Dopamin handelt, ist erst in den letzten fünf Jahren deutlich geworden /5/.

Es war ein glückliches Zusammentreffen, daß gleichzeitig mit diesen Erkenntnissen über Prolaktin und seine Sekretion lang-wirksame dopaminomimetische Substanzen entwickelt worden sind /5/. So standen, sogleich, nachdem die Hyperprolaktinämie einem klinischen Zustand zugeordnet werden konnte, wirksame Pharmaka zu deren Therapie zur Verfügung. 2-Brom- $\alpha$ -Ergocryptin (Bromocriptin) war das erste Mutterkorn-Alkaloid-Derivat, das speziell zur Hemmung der Prolaktin-Sekretion beim Menschen eingesetzt wurde.

Die Mutterkorn-Alkaloide mit dopaminomimetischem Effekt lassen sich aufgrund ihrer unterschiedlichen Struktur in drei Gruppen einteilen /5/. Zu den Lysergsäureamid-Derivaten gehört Bromocriptin, das an der 2er-Stellung der Ringstruktur bromiert ist und ein Tripeptid enthält. Wichtigster dopaminerger Vertreter der 8-Amino-Ergolin-Derivate ist das Lisurid und das Mesulergin (CU32-085), der poten-

teste Prolaktin-Inhibitor aus der Clavin-Stoffklasse ist das Pergolid.

All diese Substanzen zeichnen sich durch eine besonders ausgeprägte dopaminerge Wirkung aus, die für die Prolaktin-Inhibition verantwortlich ist, und haben keine uterotonen und vaskulären Effekte, wie andere Ergot-Alkaloide. Auch die halluzinogene Wirkung von LSD, einem anderen Lyserg-säure-Derivat, das ebenfalls die Prolaktin-Sekretion hemmt, besteht bei den oben erwähnten Substanzen nicht. Obwohl diese Ergot-Verbindungen eine gewisse Affinität zu hypothalamischen Strukturen aufweisen, wirken sie vornehmlich auf hypophysärer Ebene, was erklärt, daß die Hyperprolaktinämie unabhängig von ihrer Ursache in jedem Fall auf die Substanzen anspricht.

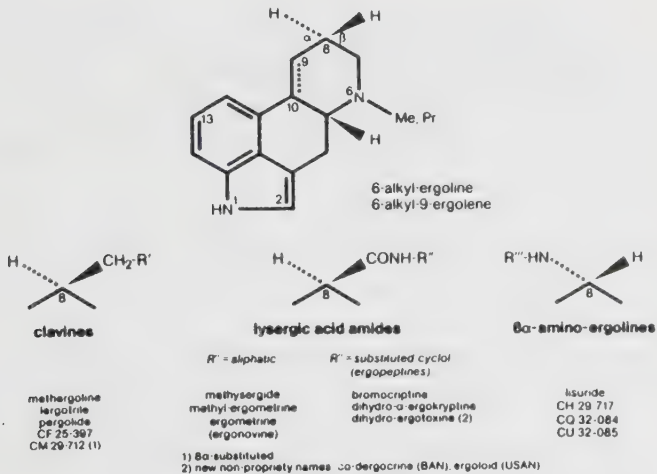


Abb. 1: Strukturelle Charakteristika von Ergotderivaten mit dopaminerger Aktivität (nach E. Flückiger)

### 1.3            **Dopaminrezeptoren** =====

Den therapeutischen Ansatzpunkt der Dopaminagonisten bei der Behandlung erhöhter Prolaktinspiegel stellt der Dopaminrezeptor an der laktotrophen Zelle dar. Es wurden mittlerweile drei Dopaminrezeptoren entdeckt: D1, D2 und D3.

D1-Rezeptoren werden vorwiegend im Ncl. caudatus und im Striatum gefunden, wo sie mit der dopaminstimulierbaren Adenylatzyklase verbunden sind /9/. Es konnte gezeigt werden, daß Neuroleptika dieses Enzym über die Bindung an den D1-Rezeptor kompetitiv blockieren.

D2-Rezeptoren finden sich hauptsächlich in der Hypophyse und ebenfalls im Ncl. caudatus. TITELER /9/ nimmt an, daß zwei verschiedene Zustandsbilder für den Rezeptor bestehen, mit unterschiedlichen Affinitäten für Neuroleptika (Dopaminantagonisten) und Ergotabkömmlinge (Dopaminagonisten). Dopaminagonisten hemmen über die Bindung an den D2-Rezeptor die Adenylatzyklase-Aktivität in den Hypophysenzellen und damit die Bildung von cAMP.

Weiter wurden noch D3-Rezeptoren gefunden, vornehmlich im Ncl. caudatus, die aber noch nicht genau charakterisiert sind /9/.

#### 1.4            **Hyperprolaktinämie** =====

Ein wichtiges Indikationsgebiet für Dopaminagonisten ist die Hyperprolaktinämie, sofern eine medikamentöse Ursache oder eine hypothyreote Stoffwechsellage (endogene TRH-Mehrsekretion, siehe Abb. 2) ausgeschlossen sind.

Die Hyperprolaktinämie führt bei der Frau zur Amenorrhoe, anovulatorischen Zyklusstörungen bzw. Corpus luteum-Insuffizienz und in 70 % der Fälle zu einer provozierbaren Galaktorrhoe, beim Mann zu Libido- und Potenzstörungen. Ist die Ursache ein raumfordernder Prozeß im Bereich der Sella turcica, können weitere Hypophysenvorderlappen-Partialausfälle und durch supraselläre Extension des Adenoms Gesichtsfelddefekte auftreten.

Patienten mit Hyperprolaktinämie ohne radiologische Veränderung der Sella turcica bzw. diskreten Veränderungen der Konfiguration, auf ein Mikroadenom hinweisend, haben in der Regel nur mäßig erhöhte Prolaktin-Spiegel, die sich durch niedrige Dosen Bromocriptin (bis zu  $3 \times 2,5$  mg/die) oder Lisurid (bis zu  $3 \times 0,2$  mg/die) normalisieren lassen /14/. Bei den meisten Patientinnen kommt es innerhalb von vier Wochen nach Beginn der Therapie, die zur Normalisierung der Prolaktin-Spiegel geführt hat, zu ovulatorischen Zyklen.

Bei Patientinnen mit größeren Prolaktinomen im Bereich der Sella-Eingangsebene, höheren Prolaktin-Spiegeln über  $5\,000\ \mu\text{E/ml}$  oder  $250\ \text{ng hPRL/ml}$ , Hinweisen für Hypophysenvorderlappen-Partialausfälle oder gar suprasellärer Extension, muß bei Kinderwunsch eine operative Entfernung des Adenoms oder eine Adenomverkleinerung erfolgen, um Kompli-

kationen während der Schwangerschaft zu vermeiden, die durch ein Östrogen-stimuliertes Prolaktinom-Wachstum zu erwarten sind /9/.

Bei den selteneren männlichen hyperprolaktinämischen Patienten mit Mikroadenomen führen Dopamin-Agonisten zu einer Normalisierung des Hypogonadismus, mit Anstieg des basalen Testosteronspiegels, sowie Normalisierung von Libido und sexueller Potenz. In der Regel führt das Absetzen auch der lang durchgeführten medikamentösen Therapie bei Patienten mit Mikroadenomen wieder zu einem prompten Anstieg der Prolaktin-Spiegel. Allerdings werden auch spontane Remissionen beobachtet, die eine weitere Therapie nicht erforderlich machen. Bevor eine medikamentöse Therapie deshalb über Jahre und Jahrzehnte fortgeführt wird, sollte man sich bei Patienten mit Mikroadenomen in etwa zweijährigen Abständen davon überzeugen, daß die Therapie noch notwendig ist.

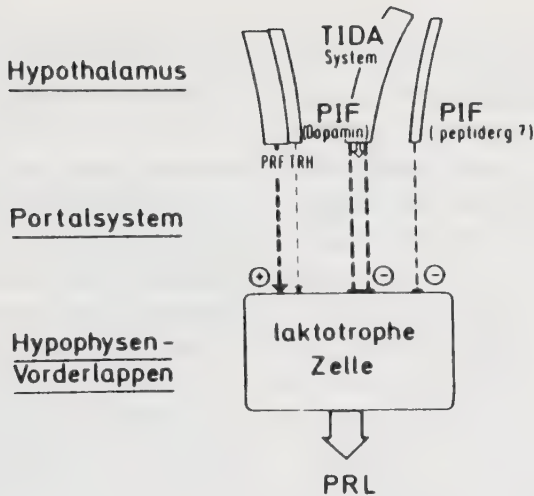


Abb. 2: Hypothalamische Regulation der Prolaktin-Sekretion: Die laktotrophe Zelle steht unter vorwiegend inhibitorisch hypothalamischer Kontrolle über den Prolaktin-Inhibiting-Faktor (PIF), bei dem es sich um das biogene Amin Dopamin handelt, das aus den tubero-infundibulären, dopaminergen (TIDA) Neuronen in das Portalblut abgegeben wird. Ob es neben dem dopaminergen PIF noch einen peptidergen PIF gibt, ist offen. Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) stimuliert die Prolaktin-Sekretion. Wahrscheinlich gibt es dazu noch einen von TRH verschiedenen Prolaktin-Releasing-Faktor. Wegen der überwiegenden hypothalamischen Inhibition führt die Isolation von hypothalamischen Einflüssen zu einer ungebremsten Prolaktin-Mehrsekretion der laktotropen Zelle, d.h. zur Hyperprolaktinämie. Der therapeutische Ansatzpunkt der Dopamin-Agonisten bei der Therapie der Hyperprolaktinämie ist der Dopamin-Rezeptor an der laktotropen Zelle.

Bei Patienten mit Makroprolaktinomen führt der Dopamin-Agonist ebenfalls zu einer Senkung bzw. Normalisierung der Prolaktin-Spiegel, wobei gelegentlich höhere Dosen, bis zu 60 mg Bromocriptin und 3 mg Bromocriptin und 3 mg Lisurid pro Tag, benötigt werden. Allerdings ist bei diesen Patienten nicht nur die Beseitigung der Hyperprolaktinämie, sondern auch die Reduktion des Adenomvolumens ein wichtiges therapeutisches Ziel /4/. Bis vor einigen Jahren galt die einheitliche Meinung, daß Patienten mit Adenomen, die in den Sinus sphenoidalis oder suprasellär extendierten, primär einer operativen Therapie zugeführt werden sollten. Allerdings wird in letzter Zeit auch eine primäre medikamentöse Therapie diskutiert, nachdem gezeigt werden konnte, daß Bromocriptin und Lisurid nicht nur die Prolaktin-Sekretion hemmen, sondern auch die Proliferation des Adenoms aufhalten bzw. zu einer echten Tumorschrumpfung führen können. Letztere ist in 50 bis 70 % der Fälle zu erwarten /2, 16/.

Da die Ergebnisse der neurochirurgischen Primärtherapie bei invasiv wachsenden Makroprolaktinomen, was die Normalisierung der Prolaktin-Sekretion betrifft, nicht sehr befriedigend sind, wird jetzt eine präoperative Behandlung mit Dopamin-Agonisten empfohlen, die zum Zweck hat, das Prolaktinom-Volumen soweit zu verkleinern, das aus einem möglicherweise invasiven Makroprolaktinom entsteht. Bei rasch verfallendem Gesichtsfeld infolge einer schnellen Adenom-Expansion, evtl. durch eine Blutung in den Tumor, sollte allerdings mit dem neurochirurgischen Eingriff nicht gezögert werden, der zu einer raschen Verbesserung des Visus führte /4/.

Auf der anderen Seite gibt es Patienten, die inoperabel sind, so daß nur die medikamentöse Therapie in Frage kommt. Inwieweit eine solche dopaminagonistische Therapie über mehrere Jahre zu einer definitiven Heilung führt, ist derzeit noch nicht abzusehen. Eine persistierende Normalisierung der Prolaktin-Sekretion bei Makroprolaktinomen, auch nach lang anhaltender Dopamin-Agonisten-Therapie, ist bis jetzt nicht beobachtet worden.

#### 1.4.1      **Therapiekonzepte** =====

Zusammenfassend sollte, was die medikamentöse Therapie von Prolaktinomen betrifft, folgendes festgehalten werden: In jedem Fall sollte die Therapieplanung von Neurochirurgen, Endokrinologen und Gynäkologen zusammen durchgeführt werden /4, 9, 14/. Besteht eine rasch progrediente Bedrohung des Sehvermögens, ist eine neurochirurgische Intervention indiziert, wenn die medikamentöse Akuttherapie (2-4 Tage) zu keiner Besserung des Visus führt. Handelt es sich um ein Makroprolaktinom ohne rasche Progredienz, ist eine primäre medikamentöse Therapie, die unter stationärer Kontrolle begonnen werden sollte, indiziert. Zeigt das Computer-Tomogramm eine rasche Schrumpfung des suprasellär oder parasellär extendierenden Tumors, so kann die medikamentöse Therapie unter ambulanter Kontrolle fortgeführt werden. Alternativ bietet sich die Möglichkeit an, die Raumforderung dann operativ zu entfernen, insbesondere, wenn dies durch einen transssphenoidalen Eingriff möglich ist.

#### 1.4.2      Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie

---

Bromocriptin oder Lisurid müssen mit den Mahlzeiten eingenommen werden, um akute Nebenwirkungen, wie orthostatische Hypotension, Übelkeit und Erbrechen, zu vermeiden. In der Regel wird mit einer niedrigen Dosierung zur Abendmahlzeit begonnen (z.B. 1,25 mg Bromocriptin oder 0,1 mg Lisurid), was am folgenden Tag um 1/2, anschließend um 1 Tbl. alle 2 Tage gesteigert werden kann, bis zu der Menge, die für die Normalisierung des klinischen Zustands erforderlich ist /1, 10/.

Nebenwirkungen der chronischen Therapie sind Kopfschmerzen und trockene Nase, was in den meisten Fällen wieder vorübergeht. Kälteempfindliche digitale Vasospasmen, die dem Ergotismus ähneln, nie aber zur Ischämie führen und reversibel sind nach Absetzen der Präparate, werden bei akromegalischen Patienten gelegentlich beobachtet. Dyskinesien, psychiatrische Störungen und Erythromelalgien sowie kardiale Arrhythmien, werden gelegentlich bei älteren Patienten mit höherer Morbidität beobachtet (Parkinsonkranke). Akute Intoxikationen können durch Applikation von Dopamin-Antagonisten (Metoclopramid = Paspertin®) bekämpft werden.

## 1.5      Inhalt der vorliegenden Arbeit

=====

In dieser Arbeit sollte die Wirksamkeit von Transdihydrolisurid (TDHL, Tergurid), einem Dopaminagonisten mit partiell dopaminagonistischer Wirkung, bei der Behandlung der Hyperprolaktinämie untersucht werden. Dabei sollte die Effektivität von Tergurid mit den schon länger bekannten Dopaminagonisten Bromocriptin, Lisurid und Mesulergin verglichen werden. Zu diesem Zwecke wurden Patienten mit Mikro- und Makroprolaktinomen über längere Zeit entweder nur mit TDHL oder einem anderen Dopaminagonisten behandelt. Die Effektivität der Therapie wurde anhand der Prolaktinspiegel und der Klinik sowie durch computer-tomographische Kontrolle überprüft. Wichtig war auch die Registrierung von Nebenwirkungen. Hier interessierte insbesondere der Vergleich zwischen äquipotenten Dosierungen (Prolaktin-Suppression) von Tergurid und den schon länger verwendeten Dopaminagonisten.

## 2.           METHODEN UND UNTERSUCHTE PATIENTEN

### 2.1           Prolaktinbestimmung

=====

Prolaktin wurde radioimmunologisch bestimmt (Normbereich Männer: 10-400  $\mu$ U/ml, Frauen: 20-450  $\mu$ U/ml).

### 2.2           Untersuchte Patienten

=====

#### 2.2.1        Patienten mit Prolaktinomen unter Bromocriptin

-----

Insgesamt wurden 13 Prolaktinom-Patienten mit Bromocriptin langzeitbehandelt. Die Dosis betrug 5 mg/d bis 30 mg/d. Die Patienten setzten sich zusammen aus sieben Frauen und sechs Männern; ihr Alter reichte von 26 Jahren bis 64 Jahren (Mittel: 46 Jahre). Keiner der Patienten war operativ behandelt worden. Die prätherapeutischen Prolaktinspiegel lagen maximal bei 770.000  $\mu$ E/ml und mindestens bei 10.809  $\mu$ E/ml (Mittelwert: 129.972  $\mu$ E/ml). Die beobachtete Behandlungsdauer unter Bromocriptin reichte von mindestens neun Monaten bis zu maximal drei Jahren.

#### 2.2.2        Patienten mit Prolaktinomen unter Lisurid

-----

Es wurden 15 Patienten mit Prolaktinomen mit Lisurid langzeitbehandelt, unter einer Dosis von 0,2 mg/d bis 1,8 mg/d. Die Patienten waren aufgeteilt in elf Frauen und vier Männer; sie bewegten sich im Alter von 20 Jahren und 56 Jahren (Mittel: 33 Jahre). Die meisten Patienten waren vorbehan-

delt: sechs durch Operation, drei durch Operation und Bestrahlung, vier medikamentös. Die prätherapeutischen Spiegel lagen von 1261  $\mu\text{E/ml}$  bis zu 850.000  $\mu\text{E/ml}$  (Mittelwert: 90.475  $\mu\text{E/ml}$ ).

### **2.2.3      Patienten mit Prolaktinomen unter Mesulergin**

---

Mit Mesulergin wurden zwölf Patienten mit Prolaktinomen langzeitbehandelt, mit einer Dosis von 0,5 mg/d bis zu 4,5 mg/d über einen Zeitraum von mindestens drei Wochen bis zu maximal 33 Monaten. Die Patienten setzten sich zusammen aus sieben Frauen und fünf Männern im Alter von 18 bis 57 Jahren (Mittel: 37 Jahre). Alle Patienten außer einem waren vorbehandelt: fünf waren operiert, zwei operiert und bestrahlt, vier waren medikamentös therapiert worden. Prätherapeutische Prolaktinspiegel lagen bei 1653  $\mu\text{E/ml}$  bis zu 375.000  $\mu\text{E/ml}$  (Mittelwert: 65.701  $\mu\text{E/ml}$ ).

### **2.2.4      Patienten mit Prolaktinomen unter Tergurid (TDHL)**

---

Es wurden sechs Prolaktinompatienten mit TDHL langzeitbehandelt (Dosis von 1,0 mg/d bis 2,25 mg/d). Die Patienten setzten sich zusammen aus drei Frauen und drei Männern im Alter von 21 Jahren bis 77 Jahren (Mittel: 51 Jahre). Drei Patienten waren nicht vorbehandelt, zwei hatten eine Operation, ein Patient war nur medikamentös vorbehandelt worden. Die Prolaktinspiegel vor Therapie bewegten sich von 2.280  $\mu\text{E/ml}$  (medikamentös vorbehandelt) bis zu 145.500  $\mu\text{E/ml}$  (Mittelwert: 47.230  $\mu\text{E/ml}$ ). Die Therapiedauer reichte von mindestens drei Monaten bis zu maximal elf Monaten.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Kasuistiken =====

##### 3.1.1 Bromocriptin-Therapie -----

A.U. weiblich, 27 Jahre

sek. Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Makroprolaktinom

Seit 1979 bestand bei der Patientin eine Oligomenorrhoe, seit 1982 eine Amenorrhoe sowie Galaktorrhoe auf Provokation. Im CT ergab sich eine rechtsbetonte Sellaausweitung, wobei die Prolaktin (PRL)-Spiegel bei 21.150  $\mu\text{E/ml}$  lagen. Es wurde eine Bromocriptin-Therapie begonnen und unter 7,5 mg/d sanken die Spiegel schon nach drei Wochen auf  $< 65 \mu\text{E/ml}$  ab. An Nebenwirkungen traten leicht orthostatische Beschwerden auf. Unter weiterhin 5,0 mg lagen die Werte nach 5 Monaten bei  $< 54 \mu\text{E pro ml}$ . Es waren hypermenorrhoeische Periodenblutungen im 6-Wochen-Abstand aufgetreten, sowie ein bitemporaler Kopfschmerz. Die Bromocriptin-Therapie wurde aufgehoben, das Prolaktin lag nach zwei Monaten wieder bei 3215  $\mu\text{E/ml}$ . Wieder wurden 2,5 mg bis 5,0 mg Bromocriptin gegeben, nach sieben Monaten bewegten sich die Prolaktinspiegel bei  $< 25 \mu\text{E/ml}$ , die Zyklen waren anovulatorisch, so daß die Patientin wegen bestehenden Kinderwunsches in die Gynäkologie überwiesen wurde.

**B.A. weiblich, 44 Jahre**

sek. Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Makroprolaktinom

1973 wurde bei der Patientin ein Prolaktinom mit Spiegeln um 21.650  $\mu\text{E/ml}$  festgestellt und eine Behandlung mit Bromocriptin begonnen, in einer Dosierung von 7,5 mg/d. Darunter waren die Werte nach einem Monat auf 859  $\mu\text{E/ml}$  gesunken. Nachdem das Prolaktin wieder anstieg, steigerte man die Dosis auf 12,5 mg. In den folgenden drei Jahren waren die Spiegel nicht unter 1155  $\mu\text{E/ml}$  zu senken. Nach weiteren drei Jahren wurde nicht mehr therapiert, die Spiegel bewegten sich um 7000  $\mu\text{E/ml}$ , das CT erwies sich als unauffällig.

**F.H. weiblich, 49 Jahre**

Amenorrhoe, Kopfschmerz, Makroprolaktinom

Seit 1973 besteht bei der Patientin eine sekundäre Amenorrhoe, seit einiger Zeit traten Kopfschmerzen hinzu. 1983 wurde im CT ein intra- bis nach suprasellär reichender Tumor diagnostiziert. Die Spiegel lagen vor Beginn einer Bromocriptin-Therapie bei 48.650  $\mu\text{E/ml}$ . Unter 10 mg/d und 9-monatiger Behandlung lagen die Spiegel bei 4900  $\mu\text{E/ml}$ , die Kopfschmerzen hatten sich deutlich gebessert, im CT war eine Größenabnahme des Tumors erkennbar, jedoch war keine Periodenblutung aufgetreten.

Die Bromocriptin-Dosis wurde auf 12,5 mg/d gesteigert und nach 10 Monaten lagen die Werte bei 1778  $\mu\text{E/ml}$ . Es wurde mit Bromocriptin weiterbehandelt.

**H.B. weiblich, 54 Jahre**

**Akromegalie, Diabetes mellitus, Makroprolaktinom**

Bei der Patientin wurde 1975 ein Makroprolaktinom festgestellt, mit Spiegeln um  $29.718 \mu\text{E/ml}$ , die im Laufe der Zeit bis  $55.115 \mu\text{E/ml}$  anstiegen. Im CT nahm der Tumor die gesamte Keilbeinhöhle ein, die Patientin wollte sich keiner Operation unterziehen. Deswegen wurde eine Behandlung mit 5 mg Bromocriptin in langsamer Steigerung bis 30 mg begonnen, worunter die Werte bereits nach einem Monat bis auf  $262 \mu\text{E/ml}$  gesunken waren. Einen Monat später lagen sie nur noch bei  $60 \mu\text{E/ml}$ , im CT war der Tumor auf rechts para- und suprasellär beschränkt. Nach einem halben Jahr befanden sich die Spiegel bei  $< 26 \mu\text{E/ml}$ .

**K.C. weiblich, 45 Jahre**

**sek. Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Makroprolaktinom**

Nach der Geburt des einzigen Kindes waren vor vier Jahren eine Amenorrhoe sowie eine Galaktorrhoe aufgetreten. Im Sella-Tomogramm war eine Destruktion der Sella erkennbar, die PRL-Werte lagen um  $11.000 \mu\text{E/ml}$ . Man begann eine Therapie mit 7,5 mg Bromocriptin, nach zwei Wochen lagen die PRL-Spiegel bereits bei  $43 \mu\text{E/ml}$ . Die Dosis wurde gesenkt, die Spiegel stiegen leicht auf  $250 \mu\text{E/ml}$  nach sechs Monaten an. Ein Auslaßversuch zeigte ein rapides Ansteigen auf Werte größer als zum Ausgangszeitpunkt, so daß wieder mit 5 mg Bromocriptin begonnen wurde. Darunter wurden die Spiegel auf  $77 \mu\text{E/ml}$  gesenkt. Im Sella-Röntgen waren keine Veränderungen, verglichen mit dem letzten Mal, erkennbar.

**K.R. weiblich, 29 Jahre**

sek. Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Chiasma-Syndrom,  
Makroprolaktinom

Seit fünf Jahren ist eine sekundäre Amenorrhoe bekannt, im Sella-Tomogramm ergab sich ein 3-4 cm großer Tumor, im CT zeigte sich eine beginnende Foramen-Monroi-Blockade. Die PRL-Werte betrugen 770.000  $\mu\text{E/ml}$ , zusätzlich trat eine Hemiparese am linken Arm mit linksseitiger homonymer Hemianopsie auf. Es wurde eine Therapie mit 5,0 bis 20 mg Bromocriptin begonnen, worunter die Werte kontinuierlich auf 1200  $\mu\text{E/ml}$  nach einem Monat sanken. Nach weiteren fünf Monaten betrugen die Werte nur noch 292  $\mu\text{E/ml}$ , unter einer Dosis von 25 mg Bromocriptin. Die Hemiparese des linken Arms hatte sich deutlich gebessert, im CT zeigte sich eine Größenabnahme des Tumors, jedoch fühlte sich die Patientin depressiv und schlapp. Wegen orthostatischer Schwierigkeiten wurde die Bromocriptin-Therapie abgesetzt. Nach fünf Monaten betrugen die Werte wieder um 160.000  $\mu\text{E/ml}$ , im CT war eine erneute Tumor-Progression erkennbar. Unter 20 mg Bromocriptin ließen sich die Spiegel nach einem Monat erneut auf 412  $\mu\text{E/ml}$  senken, orthostatische Beschwerden traten hierunter nicht mehr auf.

**S.J. weiblich, 50 Jahre**

sek. Amenorrhoe, Makroprolaktinom

Bis zum 22. Lebensjahr hatte die Patientin eine regelmäßige Periodenblutung, dann trat eine Amenorrhoe auf. Zehn Jahre später wurde eine Sellavergrößerung mit Bestrahlung bis zu 3000 rad behandelt, 22 Jahre später begann man eine Bromocriptin-Therapie mit 7,5 mg/d, da die Werte um

540.000  $\mu\text{E/ml}$  betrugen. Anfänglich trat eine leichte Übelkeit auf, doch konnte schon nach drei Monaten im CT eine Größenabnahme des Tumors bemerkt werden, die Spiegel lagen um 43.000  $\mu\text{E/ml}$ . Die Dosis wurde auf 15 mg gesteigert, hierunter ließen sie sich nach 1½ Jahren auf maximal 15.150  $\mu\text{E/ml}$  senken. Dabei traten lediglich von der Patientin angegebene Geruchsmißempfindungen sowie eine Déjà-vu-Symptomatik auf.

**A.F. männlich, 50 Jahre**

part. HVL-Insuffizienz, Makroprolaktinom

Der Patient gab eine stetige Abnahme von Libido, Potenz und Bartwuchs seit 15 Jahren an, sowie zunehmende Müdigkeit, Konzentrationsschwäche und Schlaflosigkeit seit ca. fünf Monaten. Eine Messung der Prolaktinspiegel ergab 19.500  $\mu\text{E/ml}$ . Eine Behandlung mit 5,0 mg Bromocriptin senkte diese bereits nach einem Monat auf 105  $\mu\text{E/ml}$ . Unter 7,5 mg erreichten sie nach weiteren sechs Monaten < 34  $\mu\text{E/ml}$ , wobei eine deutliche Besserung der geäußerten Beschwerden auftrat. Sechs Monate später unter 5 mg Bromocriptin waren die Werte gleichgeblieben, im Sella-Röntgen war keine Änderung der Tumorgroße ersichtlich. Nach 1½ Jahren mit 3,25 mg Bromocriptin war das Prolaktin immer noch bei < 34  $\mu\text{E/ml}$ , mit einer Beschwerdenbesserung, den guten Effekt der Bromocriptin-Therapie dokumentierend.

**G.W. männlich, 59 Jahre**

part. HVL-Insuffizienz, Makroprolaktinom

Seit zwei Jahren bestanden zunehmende Kopfschmerzen von okzipital zum linken Auge ausstrahlend sowie Schwindel und eine stetige Leistungsabnahme. Im Sella-Tomogramm ergab sich eine Selladestruktion, die PRL-Spiegel lagen bei 24.095  $\mu\text{E/ml}$ . Unter 10 mg Bromocriptin lagen die PRL-Spiegel nach drei Monaten schon bei nur 100  $\mu\text{E/ml}$ , der Kopfschmerz war fast verschwunden. Nach weiteren sechs Monaten betrug das Prolaktin nur noch  $< 70 \mu\text{E/ml}$ , die Kopfschmerzen waren gänzlich verschwunden. Ein Jahr später lagen die Werte bei  $< 30 \mu\text{E/ml}$ , der Kopfschmerz war nicht wieder aufgetreten, Libido und Potenz wiederhergestellt und die Therapie somit erfolgreich.

**G.K.-P. männlich, 26 Jahre**

Visusverlust links, Gesichtsfeldausfälle, Makroprolaktinom

Vor drei Jahren war erstmals eine Sehschwäche am linken Auge aufgetreten, vor zwei Jahren kamen Gesichtsfeldausfälle hinzu. Im angefertigten CT war ein 1x1 cm großes Hypophysenadenom erkennbar. Daraufhin gemessene Prolaktinspiegel ergaben 15.450  $\mu\text{E/ml}$ . Unter einer Behandlung mit 7,5 mg Bromocriptin lagen die Werte nach vier Monaten schon bei 1056  $\mu\text{E/ml}$ , mit deutlicher Besserung des Gesichtsfeldes. Nach weiteren drei Monaten war im CT eine Volumenabnahme des Tumors ersichtlich, die Spiegel waren gleichgeblieben. Sieben Monate später war das Gesichtsfeld normalisiert, das PRL war unter 10 mg Bromocriptin auf 200  $\mu\text{E/ml}$  gesunken. Wieder sieben Monate später bestanden keinerlei

Beschwerden mehr, das Prolaktin war mit  $< 50 \mu\text{E/ml}$  völlig normalisiert.

**S.S. männlich, 64 Jahre**

part. HVL-Insuffizienz, Gynäkomastie, Makroprolaktinom

Vor vier Jahren fiel dem Patienten erstmals eine Vergrößerung und Verhärtung der linken Brust mit provozierbarer Galaktorrhoe auf. Im CT wurde sechs Monate später ein  $2,5 \times 2,5$  cm großer Tumor festgestellt. Die Prolaktinspiegel lagen zu diesem Zeitpunkt bei  $36.000 \mu\text{E/ml}$ . Es wurde eine Therapie mit  $2,5 \text{ mg}$  Bromocriptin begonnen. zwei Wochen später lagen die Spiegel hierunter bei  $9860 \mu\text{E/ml}$ . Die Dosis wurde auf  $5 \text{ mg}$  gesteigert, zwei Monate später betrug das Prolaktin nur noch  $286 \mu\text{E/ml}$ . Nach sechs Monaten weiterer Bromocriptin-Therapie lagen die Werte sogar bei  $< 36 \mu\text{E/ml}$ , ein halbes Jahr später bei  $< 28 \mu\text{E/ml}$ , doch persistierte die Gynäkomastie. Die Dosis wurde auf  $2,5 \text{ mg}$  Bromocriptin reduziert, das Prolaktin stieg leicht auf  $60 \mu\text{E/ml}$  an, doch besserte sich die Gynäkomastie deutlich. Auch nach einem Jahr unter gleicher medikamentöser Dosis betrugen die Spiegel  $< 21 \mu\text{E/ml}$  und lagen somit im Normbereich.

**M.R. männlich, 53 Jahre**

Makroprolaktinom

Bei dem Patienten bestanden prätherapeutisch Prolaktinwerte von  $45.605 \mu\text{E/ml}$ , welche nach einmonatiger Therapie mit  $5 \text{ mg}$  Bromocriptin bereits bei  $6382 \mu\text{E/ml}$  lagen. Die Dosis wurde auf  $22,5 \text{ mg}$  gesteigert, so daß das Prolaktin nach weiteren vier Monaten bei  $2634 \mu\text{E/ml}$  lag. Das Bromocriptin

wurde auf 20 mg/d erniedrigt, zehn Monate später lagen die Spiegel nur noch bei 859  $\mu\text{E/ml}$ , acht weitere Monate danach bei 296  $\mu\text{E/ml}$ , den Erfolg der Therapie dokumentierend.

**M.B. männlich, 46 Jahre**

**Makroprolaktinom**

Beim Patienten bestanden lediglich Kopfschmerzen im Bereich der linken Stirn, die sich beim Kopfbeugen verstärkten. Libido und Potenz waren unverändert, doch wurden Prolaktinwerte von 95.950  $\mu\text{E/ml}$  festgestellt. Im CT war eine deutliche Raumforderung im Bereich der Sella erkennbar. Man begann eine Behandlung mit 7,5 mg Bromocriptin, drei Wochen später lagen sie schon bei 13.156  $\mu\text{E/ml}$ . Die Bromocriptin-Dosis wurde auf 10 mg erhöht, und nach weiteren zwei Monaten hatten sich die Kopfschmerzen bereits gebessert, das Prolaktin war mit 290  $\mu\text{E/ml}$  nur noch geringgradig erhöht. Nach acht Monaten waren die Spiegel wieder leicht auf 755  $\mu\text{E/ml}$  angestiegen, doch konnten im CT bereits deutlich therapiebedingte Nekrosen erkannt werden. Die Dosis wurde bei 10 mg belassen, 13 Monate später war der Patient völlig beschwerdefrei, das Prolaktin lag bei 36  $\mu\text{E/ml}$  und war fast im Normbereich.

Tab. 1: Langzeittherapie mit Bromocriptin

| Therapie-<br>Dauer | Patient | PRL (uE/ml)<br>vor BC | PRL (uE/ml)<br>unter BC | BC-Dosis<br>(mg/d) |
|--------------------|---------|-----------------------|-------------------------|--------------------|
| Frauen             |         |                       |                         |                    |
| 16 Mt.             | A.U.    | 21.150                | 30                      | 5                  |
| 3 J.               | B.A.    | 21.650                | 3.011                   | 7,5                |
| 18 Mt.             | F.H.    | 48.650                | 1.778                   | 10                 |
| 9 Mt.              | H.E.    | 55.115                | 262                     | 30                 |
| 14 Mt.             | K.C.    | 10.809                | 250                     | 3,75               |
| 12 Mt.             | K.E.    | 770.000               | 2.700                   | 20                 |
| 24 Mt.             | S.J.    | 540.000               | 29.800                  | 15                 |
| Männer             |         |                       |                         |                    |
| 30 Mt.             | A.F.    | 19.500                | 105                     | 5                  |
| 22 Mt.             | G.W.    | 24.095                | < 65                    | 10                 |
| 21 Mt.             | G.K.P.  | 15.850                | 200                     | 10                 |
| 29 Mt.             | S.S.    | 21.274                | 109                     | 7,5                |
| 22 Mt.             | M.R.    | 45.605                | 2.837                   | 20                 |
| 24 Mt.             | M.B.    | 95.950                | 755                     | 10                 |
| Mittelwert         |         | 129.972 uE/ml         | 3.223 uE/ml             |                    |

### 3.1.2      Lisurid-Therapie

-----

**B.H. weiblich, 24 Jahre**

sek. Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Makroprolaktinom

Zustand nach OP und Rad.

Präoperativ bestand eine Abducensparese links mit linksseitigem Kopfschmerz sowie PRL-Spiegeln um 62.000  $\mu\text{E/ml}$ . Nach Op und Bestrahlung bewegten sich die Werte um 11.700  $\mu\text{E/ml}$ . Eine 4monatige Therapie mit Bromocriptin (Max. Dosis von 12,5 mg/d) konnte die Spiegel bis 1039  $\mu\text{E/ml}$  senken, doch stiegen sie trotz Dosiserhöhung wieder auf 5631  $\mu\text{E/ml}$  an. Ein Wechsel auf Lisurid von anfänglich 0,6 mg bis 2,4 mg führte zu einem kurzen Absinken der Spiegel, doch zu keiner prägnanten Besserung. Im Gegenteil, es traten Übelkeit, Schwindel und Würgereiz auf, weshalb nach zwei Monaten wieder auf Bromocriptin umgewechselt wurde.

**B.B. weiblich 30 Jahre**

Galaktorrhoe, sek. Amenorrhoe, Hyperprolaktinämie +

2 Schwangerschaften

Vor einer medikamentösen Behandlung lagen die PRL-Werte bei 2323  $\mu\text{E/ml}$ , durch Bromocriptin waren sie bis auf 835  $\mu\text{E/ml}$  zu senken, als die Patientin schwanger wurde. Die Schwangerschaft verlief regelrecht, ein gesundes Kind wurde geboren. Während der Schwangerschaft stieg das Prolaktin auf maximal 2688  $\mu\text{E/ml}$  an. Danach lagen die Spiegel bei 1930  $\mu\text{E/ml}$ . Es wurde nun eine Therapie mit Lisurid eingeleitet, von 0,6 mg bis 1,0 mg innerhalb von fünf Monaten.

Die Spiegel sanken prompt bis 910  $\mu\text{E/ml}$ , es kam zu Schwindel und Übelkeit, weshalb mit Bromocriptin weiterbehandelt wurde. Im Rahmen dieser Therapie kam es nach sieben Monaten zu einer weiteren Schwangerschaft, deren maximale Spiegel bei 12.981  $\mu\text{E/ml}$  lagen. Acht Monate post partum lagen die Spiegel niedriger als zuvor, nämlich bei 728  $\mu\text{E/ml}$ .

#### B.M. weiblich, 20 Jahre

Galaktorrhoe, Mikroprolaktinom, Zustd. nach Op

Vor Behandlungsbeginn fanden sich PRL-Spiegel um 9000  $\mu\text{E/ml}$ , mit Galaktorrhoe. Nach einer Hyophysenoperation nahm diese deutlich ab, die Spiegel lagen bei 1156  $\mu\text{E/ml}$ . Eine Therapie mit Bromocriptin ließ zwar die postoperativen Spiegel auf 3000  $\mu\text{E/ml}$  ansteigen, doch sistierte die Galaktorrhoe. Man begann nun eine 1½-monatige Therapie mit maximal 0,8 mg Lisurid, worunter die Spiegel bis 1510  $\mu\text{E/ml}$  supprimierbar waren, doch kam es zu einer Zunahme der Galaktorrhoe, es vermehrten sich orthostatische und gastro-intestinale Beschwerden, so daß Lisurid abgesetzt werden mußte.

#### B.J. weiblich, 20 Jahre

prim. Amenorrhoe, Prolaktinom

Bei der Patientin bestand eine primäre Amenorrhoe, im CT fand sich ein Adenom im Sellabereich. Es wurde ein Lisurid-Versuch begonnen, nach Absetzen traten starke Kopfschmerzen, Brechreiz, eine Ptosis am rechten Auge auf. Die Spiegel lagen zu diesem Zeitpunkt bei 103.000  $\mu\text{E/ml}$ . Die Patientin nahm anfänglich 1,2 mg/d Lisurid, bereits nach

einem Monat lagen die Spiegel bei 1165  $\mu\text{E/ml}$ , o.g. Beschwerden hatten sich gebessert und im CT war eine Größenabnahme des Tumors deutlich sichtbar. Die Dosis wurde auf 1,4 mg gesteigert, nach weiteren vier Monaten lagen die Spiegel bei 244  $\mu\text{E/ml}$ . Zusätzlich war eine Periodenblutung aufgetreten. Im CT war kein Tumor mehr erkennbar. Die Behandlung wurde in gleicher Dosierung fortgesetzt; zwar stiegen hierunter die Spiegel leicht auf 387  $\mu\text{E/ml}$  an, doch traten regelmäßige Periodenblutungen auf.

**H.F. weiblich, 27 Jahre**

**sekundäre Amenorrhoe, Hyperprolaktinämie**

Vor vier Jahren war bei der Patientin eine sekundäre Amenorrhoe aufgetreten, die PRL-Spiegel lagen bei 6383  $\mu\text{E/ml}$ . Es wurde kurzfristig mit Bromocriptin behandelt, welches aus Unverträglichkeit abgesetzt werden mußte. Die Spiegel lagen daraufhin bei 216  $\mu\text{E/ml}$  und stiegen bis 5465  $\mu\text{E/ml}$ , als mit einer Lisurid-Therapie begonnen wurde. Im Schädel-Röntgen war zu dieser Zeit eine ballonierte Sella zu erkennen. Anfänglich erhielt die Patientin 0,2 mg Lisurid, welches bis 0,8 mg gesteigert wurde, als nach 4monatiger Behandlung die Spiegel bei 1865  $\mu\text{E/ml}$  lagen und eine Periodenblutung aufgetreten war. Das Prolaktin ließ sich im folgenden Verlauf (nach zehn weiteren Monaten) bis 443  $\mu\text{E/ml}$  senken, es trat weiterhin eine Periode auf, jedoch mit monophasischen Zyklen. Wegen Übelkeit wurde das Präparat schließlich abgesetzt. Währenddessen trat ein biphasischer Zyklus auf. Es erfolgte eine Weiterbehandlung mit Mesulergin und Bromocriptin.

**M.R. weiblich, 43 Jahre**

HVL-Insuffizienz, Makroprolaktinom, Zustand nach 3 Op und Rad.

Seit 1975 ist ein Prolaktinom bekannt, die PRL-Spiegel lagen bei 53.488  $\mu\text{E/ml}$ . Eine präoperative Behandlung mit Bromocriptin senkte die Spiegel bis 5050  $\mu\text{E/ml}$ , doch traten Übelkeit und orthostatische Beschwerden auf. Die zweite Operation fand 1976 statt und brachte trotz Radiatio kaum Änderungen des Prolaktins. Wieder wurde mit Bromocriptin behandelt, die Spiegel waren gut zu senken bis 629  $\mu\text{E/ml}$ , ein Auslaß führte zu einem Anstieg auf 10.734  $\mu\text{E/ml}$ . Man versuchte nun eine Therapie mit Lisurid 0,6 mg, worunter es anfangs zu Kopf- und Magenschmerzen kam. Nach vier Monaten waren die Spiegel bei 196  $\mu\text{E/ml}$ , stiegen zwei Wochen später leicht auf 340  $\mu\text{E/ml}$  an. Die Therapie wurde wegen Unverträglichkeit abgebrochen, ein Auslaßversuch von fünf Monaten ließ die Spiegel wieder auf 22.907  $\mu\text{E/ml}$  ansteigen. Eine erneute Behandlung mit Bromocriptin wurde eingeleitet.

**R.R. weiblich, 35 Jahre**

Struma nodosa, Galaktorrhoe, sek. Amenorrhoe, Mikroprolaktinom

Eine Hyperprolaktinämie war seit fünf Jahren bekannt, mit Werten um 3000  $\mu\text{E/ml}$ . Bromocriptin wurde wegen Unverträglichkeit abgesetzt und eine Therapie mit Lisurid eingeleitet. Anfänglich 0,1 mg führten nach einem Monat zu Spiegeln von 1328  $\mu\text{E/ml}$ , eine Steigerung auf 0,4 mg ließ das Prolaktin nach einem weiteren Monat und vorübergehenden Werten von 1800  $\mu\text{E/ml}$  auf 1660  $\mu\text{E/ml}$  absinken. Starke hypotone

Kreislaufbeschwerden sowie Übelkeit führten zum Absetzen von Lisurid.

**S.-K.S. weiblich, 43 Jahre**

Kraniopharyngeom

Die Prolaktinwerte vor Behandlung mit Lisurid lagen um 5000  $\mu\text{E/ml}$ . Unter 0,2 mg Lisurid täglich sanken die Werte nach sieben Monaten auf 368  $\mu\text{E/ml}$ , stiegen nach weiteren sieben Monaten leicht auf 576  $\mu\text{E/ml}$  an, weshalb die Dosis vorsichtig auf 0,3 mg gesteigert wurde.

**W.V. weiblich, 21 Jahre**

prim. Amenorrhoe, Makroprolaktinom, Zustd. nach Op

Bei der Patientin bestanden präoperativ PRL-Spiegel um 200.000  $\mu\text{E/ml}$ , Bromocriptin hatte sie nicht vertragen. Nach der Operation bewegten sich die Spiegel noch um 115.900  $\mu\text{E/ml}$ , weswegen mit 0,5 mg Lisurid therapiert wurde. Nach zwei Monaten betrug das Prolaktin 7885  $\mu\text{E/ml}$ , nach fünf weiteren unter 0,4 mg Lisurid 1220  $\mu\text{E/ml}$  und nach 14 Monaten seit Therapiebeginn waren sie bei 415  $\mu\text{E/ml}$  und somit fast normal.

**W.R. weiblich, 42 Jahre**

Galaktorrhoe, sek. Amenorrhoe, Makroprolaktinom, Zustand nach 2 Op u. Rad.

Bei der Patientin geht eine lange Anamnese voraus, mit Op 1971, 1972 sowie Radiatio 1973 und weiter persistierenden

PRL-Werten von 67.306  $\mu\text{E/ml}$ . Bromocriptin wurde anfänglich schlecht vertragen, weswegen erst nach drei Jahren ein erneuter Versuch gemacht wurde und die Spiegel dann unter max. 40 mg Bromocriptin gut auf 561  $\mu\text{E/ml}$  supprimierbar waren. Ein Auslaßversuch ließ sie wieder auf 24.157  $\mu\text{E/ml}$  ansteigen, weswegen eine Behandlung mit Lisurid begonnen wurde. Nach einem Monat unter 0,3 mg Lisurid lagen die Werte bei 12.675  $\mu\text{E/ml}$ , nach zwei Monaten unter 0,6 mg bei 11.496  $\mu\text{E/ml}$ . Wegen unspezifischer Beschwerden und Unverträglichkeit wurde das Präparat abgesetzt. Es wurde kein weiteres Mittel angewandt. Die Spiegel stiegen bis 33.774  $\mu\text{E/ml}$  und fielen dann im Laufe von vier Jahren auf 8600  $\mu\text{E/ml}$  ab.

#### Z.C. weiblich, 29 Jahre

Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Prolaktinom

+ 2 Schwangerschaften nach Therapie

Aufgrund einer Bromocriptin-Unverträglichkeit, o.g. Symptome und Kinderwunsch wurde 1978 eine Lisurid-Therapie begonnen. Die Patientin erhielt 0,6 mg Lisurid (PRL vor Therapie: 4094  $\mu\text{E/ml}$ ) sowie Dihydergot wegen früherer orthostatischer Beschwerden. Bereits nach 14 Tagen trat eine Blutung auf, das Prolaktin betrug 56  $\mu\text{E/ml}$ . Einen Monat später war es bei 50  $\mu\text{E/ml}$ , stieg dann im Verlauf langsam an, erreichte zwei Monate nach Therapiebeginn 182  $\mu\text{E/ml}$  unter 0,8 mg Lisurid. Einen Monat später wurde es wegen Übelkeit und Erbrechen nach vorangegangener Verträglichkeit abgesetzt, einen Monat später trat die erwünschte Schwangerschaft ein, mit einem präpartalen Wert von 4426  $\mu\text{E/ml}$  (kurz vor Entbindung), einem postpartalen Wert von 1994  $\mu\text{E/ml}$  (zwei Wochen post partum). Zehn Monate spä-

ter konnten die PRL-Spiegel von 2890  $\mu\text{E/ml}$  nach 0,4 mg Lisurid wieder auf 232  $\mu\text{E/ml}$  gesenkt werden. Bald darauf trat eine zweite Schwangerschaft ein.

#### H.R. männlich, 43 Jahre

HVL-Insuffizienz, Makroprolaktinom, Libidoverlust, Sehverschlechterung, Zustand nach Op

Beim Patienten bestand eine Sehverschlechterung und ein Libidoverlust, als ein Makroprolaktinom festgestellt wurde, mit präoperativen Spiegeln von 850.000  $\mu\text{E/ml}$ . Postoperativ wurde eine Therapie mit Tergurid eingeleitet, welche die Prolaktinwerte von 568.620  $\mu\text{E/ml}$  innerhalb eines Monats auf 17.950  $\mu\text{E/ml}$  senkte. Man begann nun eine Therapie mit Lisurid in langsamer Steigerung von 0,2 mg auf 1,4 mg/d. Nach nur drei Tagen nahmen die Werte von 9125  $\mu\text{E/ml}$  auf 3150  $\mu\text{E/ml}$  ab, nach einem Monat waren sie bei 568  $\mu\text{E/ml}$  und somit fast im Normbereich.

#### M.G. männlich, 31 Jahre

HVL-Insuffizienz, Makroprolaktinom, Zustand post Op plus Hemiparese post Op

Die Hypophysenoperation fand bereits 1970 statt, fünf Jahre später betrugen die PRL-Spiegel bis zu 87.200  $\mu\text{E/ml}$ , als man sich 1976 zu einer Bromocriptin-Therapie entschloß. Innerhalb von 20 Monaten sanken die Spiegel auf 2652  $\mu\text{E/ml}$ , doch während eines erneuten Auslaßversuchs stiegen sie wieder auf 53.714  $\mu\text{E/ml}$  an. Man versuchte nun eine Behandlung mit dem Dopaminagonisten Lisurid, in steigender Dosierung von 0,6 mg bis 2,4 mg/d. Innerhalb von drei Wochen sanken

die Spiegel auf 27.488  $\mu\text{E/ml}$ , einen Monat später waren sie bei 10.171  $\mu\text{E/ml}$  und stiegen nach weiteren vier Wochen auf 14.024  $\mu\text{E/ml}$ . Die Dosis wurde gesteigert, der Spiegel stieg fünf Wochen später auf 19.647  $\mu\text{E/ml}$  an. Ein Jahr später wurde ein erneuter Behandlungsversuch mit Bromocriptin unternommen (worunter die Spiegel nach 5-jähriger Therapie bei 860  $\mu\text{E/ml}$  lagen).

**S.N. männlich, 56 Jahre**

Struma nodosa, sek. Hypogonadismus, Makroprolaktinom, Zustd. nach Op

Präoperativ bestanden Visusverlust und eine bitemporale Hemianopsie sowie PRL-Spiegel um 67.000  $\mu\text{E/ml}$ . Postoperativ betrugen diese 29.468  $\mu\text{E/ml}$  und zeigten eine Tendenz zum leichten Anstieg. Bromocriptin über vier Jahre senkte die Spiegel auf 401  $\mu\text{E/ml}$ , ein Auslaßversuch ließ sie auf 4891  $\mu\text{E/ml}$  ansteigen. Es wurde eine Behandlung mit Lisurid von anfänglich 0,6 mg/d begonnen und bis 1,8 mg/d gesteigert. Nach 6-wöchiger Therapie lagen die Prolaktinwerte bei 3995  $\mu\text{E/ml}$ , doch war es zwischenzeitlich zu Kreislaufreaktionen gekommen. Nach weiteren 2½ Monaten betrug der Spiegel nur noch 1696  $\mu\text{E/ml}$ , drei Monate später war er bei 3288  $\mu\text{E/ml}$ , so daß Lisurid abgesetzt und mit einer Mesulergin-Therapie fortgefahren wurde.

**S.A. männlich, 35 Jahre**

Chiasma-Syndrom, Makroprolaktinom, Zustand nach Op

Präoperativ betrugen die PRL-Spiegel beim Patienten 266.680  $\mu\text{E/ml}$ , postoperativ (Anfang 1974) waren sie auf

78.000  $\mu\text{E/ml}$  gesunken. Innerhalb eines Jahres, kurz vor Beginn einer Bromocriptintherapie, betrugen sie wieder 155.000  $\mu\text{E/ml}$ . Unter einer 1½-jährigen Behandlung mit Bromocriptin (20 mg/d) lagen die Prolaktinwerte bei 219  $\mu\text{E/ml}$ , erreichten nach einem einmonatigen Auslaß 29.189  $\mu\text{E/ml}$ . Vor einer Therapie mit Lisurid betrugen sie 2221  $\mu\text{E/ml}$ . Nach zwei Monaten Lisurid (0,4 mg/d) sanken sie auf 883  $\mu\text{E/ml}$ , nach einem weiteren unter 0,6 mg waren sie auf 983  $\mu\text{E/ml}$  leicht angestiegen.

Es wurde die nächsten 4½ Jahre mit Bromocriptin weiterbehandelt, so daß die Werte schließlich bei 156  $\mu\text{E/ml}$  lagen, Libido und Potenz wiederhergestellt waren.

Tab. 2: Langzeittherapie mit Bromocriptin (BC) oder Lisurid

| Therapie-<br>dauer | Patient | BC-Lisurid            |                         | BC-Dosis<br>(mg/d) | PRL (uE/ml)<br>u. Lisurid | Lisurid-Dosis<br>(mg/d) |
|--------------------|---------|-----------------------|-------------------------|--------------------|---------------------------|-------------------------|
|                    |         | PRL (uE/ml)<br>vor BC | PRL (uE/ml)<br>unter BC |                    |                           |                         |
| Frauen             |         |                       |                         |                    |                           |                         |
| 2 Mt.              | B.H.    | 11.699                | 2.031                   | 10                 | 7.910                     | 1,8                     |
| 5 Mt.              | B.B.    | 1.261                 | 837                     | 7,5                | 964                       | 0,6                     |
| 2,5Mt.             | B.M.    | 6.500                 | -                       | n.v.               | 3.305                     | 0,2                     |
| 22 Mt.             | E.J.    | 10.300                | -                       | n.v.               | 318                       | 1,4                     |
| 10 Mt.             | H.F.    | 6.383                 | 708                     | 3,75               | 1.865                     | 0,6                     |
| 4 Mt.              | M.R.    | 64.057                | 10.734                  | 7,5                | 479                       | 0,6                     |
| 3 Mt.              | R.R.    | 2.946                 | -                       | n.v.               | 1.660                     | 0,2                     |
| 14 Mt.             | W.V.    | 177.765               | -                       | n.v.               | 7.885                     | 0,5                     |
| 2,5Mt.             | S.-K.J. | 4.686                 | -                       | n.v.               | 436                       | 0,2                     |
| 2 Mt.              | W.R.    | 46.462                | 3.242                   | 30                 | 12.675                    | 0,6                     |
| 3 Mt.              | Z.C.    | 4.200                 | -                       | -                  | 182                       | 0,6                     |
| Männer             |         |                       |                         |                    |                           |                         |
| 1 Mt.              | H.R.    | 850.000               | -                       | -(Terg.)<br>9725   | 930<br>(1 Mt.)            | 1,4                     |
| 4 Mt.              | M.G.    | 16.566                | 7.426                   | 15                 | 19.647                    | 1,8                     |
| 8 Mt.              | S.M.    | 30.289                | 1.438                   | 10                 | 3.288                     | 0,8                     |
| 2 Mt.              | S.A.    | 124.020               | 460                     | 20                 | 983                       | 0,4                     |
| Mittelwert         |         | 90.475 uE/ml          | 4.168 uE/ml             |                    | 4.167 uE/ml               |                         |

n.v. = nicht vertragen

### 3.1.3      Mesulergin (CU 32-085)-Therapie

-----

A.M. weiblich, 49 Jahre

Galaktorrhoe, Hyperprolaktinämie

Bei der Patientin bestand seit fünf Monaten eine Galaktorrhoe mit intermittierenden Schmerzen in der rechten Mamma. Im CT ließ sich keine Raumforderung erkennen, die PRL-Spiegel lagen bei 11.330  $\mu\text{E/ml}$ . Aus der Anamnese ging eine jahrelange Dogmatil-Einnahme hervor. Das Dogmatil wurde abgesetzt, die PRL-Spiegel lagen vor Beginn einer Mesulergin-Therapie bei 4715  $\mu\text{E/ml}$ . Es wurde eine einschleichende Dosierung von 2,0 mg/d begonnen, worunter die Spiegel innerhalb eines Monats auf 1292  $\mu\text{E/ml}$  sanken, doch waren Glieder- und Kopfschmerzen aufgetreten. Nach kurzfristigem Absetzen von Mesulergin stieg das Prolaktin wieder an, lag jedoch nach einem Monat Mesulergin-Behandlung mit 2,0 mg/d wieder bei 1818  $\mu\text{E/ml}$ , nach einem weiteren Monat bei 522  $\mu\text{E/ml}$ . Unter einer Dosierung von 3,0 mg bewegten sie sich 1½ Monate später bei 465  $\mu\text{E/ml}$ , doch persistierte die Galaktorrhoe. Das Mesulergin wurde durch Bromocriptin ersetzt.

H.S. weiblich, 27 Jahre

Hyperprolaktinämie

Die Ausgangswerte der Patientin lagen bei 1653  $\mu\text{E/ml}$ , als eine Behandlung mit anfangs 0,2 mg, dann 0,5 mg/d Mesulergin begonnen wurde. Nach zwei Monaten lagen die Spiegel bei 247  $\mu\text{E/ml}$ , drei Wochen später bei 175  $\mu\text{E/ml}$  und zwei Monate danach bei 238  $\mu\text{E/ml}$ . Ein Auslaßversuch von zwei Monaten

ließ die Spiegel wieder auf prätherapeutische Werte ansteigen, eine erneute Therapie mit gleicher Mesulergin-Dosis senkte sie innerhalb eines Monats wieder auf 287  $\mu\text{E/ml}$ . Es wurde dann mit Bromocriptin fortgefahren.

**H.F. weiblich, 28 Jahre**

sek. Amenorrhoe, Hyperprolaktinämie

Bei der Patientin trat ab dem 23. Lebensjahr eine sekundäre Amenorrhoe auf, das PRL betrug damals 6383  $\mu\text{E/ml}$ . Eine Bromocriptin-Therapie wurde nicht vertragen, nach weiteren vier Jahren entschloß man sich zu einer Lisurid-Behandlung. Darunter traten monophasische Periodenzyklen auf, doch wurde das Präparat wegen gastrointestinaler Unverträglichkeit durch Mesulergin ersetzt. Vor der Therapie betrug das PRL 519  $\mu\text{E/ml}$ , unter anfänglich 2,5 mg/d und dann 3,0 mg Mesulergin lagen die Werte nach einem Monat bei 228  $\mu\text{E/ml}$ . Die Mesulergin-Dosis wurde auf 1,5 mg gesenkt, die Werte stiegen nach drei Monaten leicht auf 310  $\mu\text{E/ml}$  an. Mesulergin wurde dann abgesetzt und durch Bromocriptin ersetzt.

**K.D. weiblich, 29 Jahre**

sek. Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Makroprolaktinom, Zustand nach Op und Radiatio 1978/79

Seit dem 21. Lebensjahr litt die Patientin an einer sekundären Amenorrhoe und Galaktorrhoe. Drei Jahre später stellte man ein Makroprolaktinom mit Prolaktinspiegeln um 20.000  $\mu\text{E}$  pro ml fest, worauf zwei Jahre später eine Op mit anschließender Bestrahlung von 5000 rad erfolgte. Die

nächsten zwei Jahre fand eine Bromocriptin-Behandlung mit max. 60 mg/d statt, worunter die Spiegel auf 3964  $\mu\text{E/ml}$  abfielen. Die Amenorrhoe persistierte. Man begann nun eine Therapie mit Mesulergin, welches gut vertragen wurde. Unter 2,0 mg sanken die Werte auf 2326  $\mu\text{E/ml}$ , zwei Monate später lagen sie unter 3 mg pro Tag bei 1427  $\mu\text{E/ml}$ . Nach weiteren zwei Monaten waren sie bei 1428  $\mu\text{E/ml}$ . Eine Periodenblutung war bisher nicht eingetreten und es bestand ein Kinderwunsch. Die Behandlung wurde mit 60 mg Bromocriptin fortgesetzt, worunter des PRL bis 987  $\mu\text{E/ml}$  abfiel. Im weiteren Verlauf kam es ein Jahr später tatsächlich zu einer Schwangerschaft.

#### K.H. weiblich, 48 Jahre

Galaktorrhoe, sek. Amenorrhoe, Gesichtsfeldeinschränkung links, Zustand nach Op, Makroprolaktinom

Seit der Geburt ihres 3. Kindes vor 18 Jahren (1963) leidet die Patientin an einer Galaktorrhoe, seit sieben Jahren zusätzlich an einer Amenorrhoe. Vor einem Jahr wurde ein Makroprolaktinom mit beginnendem Chiasma-Syndrom festgestellt. Die PRL-Werte lagen damals bei 22.400  $\mu\text{E/ml}$ . Im selben Jahr wurde eine transsphenoidale Ausräumung des Tumors vorgenommen sowie eine Bromocriptin-Therapie mit 5 mg/d drei Monate lang durchgeführt. Die PRL-Werte lagen hierunter bei 578  $\mu\text{E}$  pro ml, es persistierten Amenorrhoe und Galaktorrhoe. Die Patientin wurde mit 1,0 mg Mesulergin behandelt und innerhalb von drei Wochen sanken die Spiegel auf < 34  $\mu\text{E/ml}$ . Nach Absetzen stiegen die Prolaktinwerte wieder etwas an (705  $\mu\text{E/ml}$ ), jedoch hatten wieder Periodenblutungen eingesetzt.

**L.M. weiblich, 37 Jahre**

HVL-Insuffizienz, Prolaktinom, Zustand nach Op, Depression

Die Patientin stand unter Langzeit-Therapie mit Psychopharmaka wegen Depressionen. Bei ihr wurden Prolaktinspiegel von 20.000  $\mu\text{E/ml}$  aufgrund eines Makroprolaktinoms festgestellt, weswegen sie im Jahre 1972 zweimal operiert wurde. Eine anschließende Bromocriptin-Behandlung mit 60 mg senkte die Spiegel auf 2780  $\mu\text{E/ml}$  im Jahre 1981. Ein Auslaßversuch ließ die Spiegel auf 9970  $\mu\text{E/ml}$  ansteigen, man begann nun eine Mesulergin-Therapie mit 0,5 bis 1,0 mg Mesulergin. Zwei Monate später lagen die Werte bei 1806  $\mu\text{E/ml}$ , 2½ Monate später bei 962  $\mu\text{E pro ml}$ . Hinzu kam eine leichte Übelkeit. Die Behandlung wurde in gleicher Dosierung fortgesetzt, sechs Monate danach lagen die Werte bei 795  $\mu\text{E/ml}$ . Wieder zwei Monate später waren die Prolaktinspiegel so gut wie im Normbereich mit 23  $\mu\text{E/ml}$ . Doch verschlechterten sich nun die Depressionen, weshalb sie gleichzeitig vermehrt Psychopharmaka (Truxal, Vesparax) erhielt, worunter die PRL-Werte auf 3870  $\mu\text{E/ml}$  anstiegen. Nach Senkung der Psychopharmaka-Dosis waren auch die Prolaktinspiegel sieben Monate später wieder abgefallen, nämlich auf 554  $\mu\text{E/ml}$ . Mesulergin wurde dann abgesetzt und mit keinem anderen Dopaminagonisten therapiert.

Die Prolaktinwerte bewegten sich danach um 4200  $\mu\text{E/ml}$ .

**S.S. weiblich, 18 Jahre**

prim. Amenorrhoe, Gesichtsfeldausfälle, Makroprolaktinom  
Zustand nach Op

Bei der Patientin bestanden seit einigen Monaten Gesichtsfeldausfälle sowie eine primäre Amenorrhoe, als ein Makro-

prolaktinom mit Spiegeln von 409.500  $\mu\text{E/ml}$  diagnostiziert wurde. Die Patientin wurde drei Wochen lang mit 2,5 mg Mesulergin behandelt, worunter die Spiegel deutlich auf 9212  $\mu\text{E/ml}$  zurückgingen. Im CT war eine deutliche Tumorverkleinerung ersichtlich. Es fand nun eine operative Adenom-entfernung statt, worunter sich die bitemporale Hemianopsie besserte und das PRL um 3158  $\mu\text{E/ml}$  lag. Es wurde mit einer Mesulergin-Therapie fortgefahren, zuletzt mit 1,0 mg/d, worunter die Spiegel bis 1515  $\mu\text{E/ml}$  zu senken waren. Mesulergin wurde dann (wegen Müdigkeit) durch Bromocriptin ersetzt, nach Lisurid mit Tergurid fortgefahren.

**K.A. männlich, 57 Jahre**

**HVL-Insuffizienz, Makroprolaktinom**

Seit 1975 leidet der Patient an Persönlichkeitsveränderungen und im Juli 1981 wurde aufgrund progredienter Verwirrheitszustände, Potenzverlust seit einem Jahr, Sehstörungen und zunehmender Müdigkeit seit sechs Monaten, bei einer Untersuchung ein inoperables Makroprolaktinom festgestellt. Die PRL-Spiegel lagen bei 297.225  $\mu\text{E/ml}$ . Man begann eine Bromocriptin-Therapie mit max. 12,5 mg/d sowie eine Liquor-drainage, worunter die PRL-Spiegel innerhalb eines Monats auf 2610  $\mu\text{E/ml}$  absanken. Die Dosis wurde auf 30 mg/d erhöht, doch stiegen die Werte nach drei Monaten auf 4355  $\mu\text{E/ml}$  an. Ein Auslaßversuch ließ das Prolaktin bis 339.00  $\mu\text{E/ml}$  ansteigen, als eine Mesulergin-Therapie begonnen wurde. Es wurden max. 1,5 mg/d verabreicht, worunter die Spiegel nach drei Wochen bei 707  $\mu\text{E/ml}$  lagen. Einen Monat danach betrugen sie 362  $\mu\text{E/ml}$ , sieben Monate später 250  $\mu\text{E/ml}$ , nach weiteren 2½ Monaten lagen sie bei 403  $\mu\text{E/ml}$  und waren ausschließlich durch medikamentöse Therapie gut

supprimiert worden. Ein Auslaßversuch ließ sie wieder bis 66.250  $\mu\text{E/ml}$  ansteigen, es wurde dann mit Tergurid weiterbehandelt.

**L.L. männlich, 36 Jahre**

Makroprolaktinom, HVL-Insuffizienz, Zustand nach 2 Op

1972 und 1976 wurden beim Patienten Operationen an der Hypophyse durchgeführt und anschließend mit Bromocriptin behandelt. Im Oktober 1981 klagte der Patient über seit einem Dreivierteljahr bestehende Kopfschmerzen. Das Prolaktin war mit 1240  $\mu\text{E/ml}$  unter 12,5 mg Bromocriptin leicht erhöht, im CT ergab sich kein Anhalt für erneutes Tumorwachstum. Das Bromocriptin wurde probeweise abgesetzt und das Prolaktin stieg innerhalb von fünf Monaten auf 2935  $\mu\text{E/ml}$  an, wobei Libido und Potenz abnahmen. Man begann nun eine Behandlung mit 1,0 mg Mesulergin und nach sechs Wochen betrugen die Prolaktinwerte nur noch 710  $\mu\text{E/ml}$ , Libido und Potenz hatten sich deutlich gebessert. Neun Monate später lag das Prolaktin nur noch bei 216  $\mu\text{E/ml}$ , die Mesulergin-Dosis wurde auf 0,5 mg gesenkt. Die Mesulergin-Therapie wurde noch acht Monate fortgesetzt, die Spiegel betrugen 318  $\mu\text{E/ml}$ . Im CT ergab sich weiterhin kein Anhalt für erneutes Tumorwachstum.

**R.P. männlich, 28 Jahre**

HVL-Insuffizienz, Makroprolaktinom, Op u. Radiatio

Seit 1969 litt der Patient an Kopfschmerzen, sieben Jahre später kam eine homonyme Hemianopsie hinzu, als ein Makroprolaktinom mit Prolaktinspiegeln von 41.684  $\mu\text{E/ml}$  fest-

gestellt wurde. 1976 fand sowohl eine Drainage des Hydrocephalus internus statt, als auch eine Teilextirpation des Tumors. Nachbehandelt wurde mit Bromocriptin, welches 1980 wegen Unverträglichkeit abgesetzt wurde. Ein Jahr später lagen die Spiegel wieder bei 34.000  $\mu\text{E/ml}$ , es bestand wiederum eine homonyme Hemianopsie.

Vor einer Mesulergin-Therapie im selben Jahr betrug das Prolaktin 44.157  $\mu\text{E/ml}$ . Unter anfänglich 1,0 mg und dann 1,5 mg Mesulergin war das Prolaktin nach zwei Monaten auf 5060  $\mu\text{E/ml}$  abgesunken. Nach 3½ Monaten befanden sich die Prolaktinwerte bei 295  $\mu\text{E pro ml}$ , sieben Monate später bei 114  $\mu\text{E/ml}$ . Die Mesulergin-Dosis wurde nun auf 1,0 mg reduziert, worunter 7½ Monate später das Prolaktin nur noch bei < 30  $\mu\text{E/ml}$  lag und somit erfolgreich gesenkt worden war.

**R.H. männlich, 32 Jahre**

HVL-Insuffizienz, Makroprolaktinom, Zustand nach 2 Op

Wegen eines Makroprolaktinoms wurden beim Patienten 1968 und 1972 Hypophysenoperationen durchgeführt und anschließend fünf Jahre lang (von 1976 bis 1981) mit 30 mg/d Bromocriptin weiterbehandelt. Vor Therapie mit 0,5 mg Mesulergin betrugen die PRL-Spiegel 180.000  $\mu\text{E/ml}$ . Darunter fielen die Spiegel nach zwei Monaten auf 104.800  $\mu\text{E/ml}$  ab, die Mesulergin-Dosis wurde bis 4,5 mg erhöht, das Prolaktin sank nach einem Jahr auf 34.800  $\mu\text{E/ml}$  ab, im CT war kein Anhalt für einen Rezidivtumor erkennbar. Nach einem weiteren Jahr war der Spiegel mit 23.640  $\mu\text{E/ml}$  immer noch erhöht, so daß nach drei Monaten mit einem PRL von 20.800  $\mu\text{E/ml}$  wieder auf 30 mg Bromocriptin umgesetzt wurde.

S.N. männlich, 57 Jahre

partielle HVL-Insuffizienz, Makroprolaktinom,

Zustand nach Op

1975 ließ beim Patienten die Sehschärfe nach, zusammen mit Entwicklung einer bitemporalen Hemianopsie und Prolaktinspiegeln von 73.531  $\mu\text{E/ml}$ . Es fand eine Operation des Hypophysenadenoms statt sowie eine medikamentöse Therapie mit 30 mg Bromocriptin fünf Jahre lang, welches dann wegen Unverträglichkeit abgesetzt wurde. Anschließend wurde 14 Monate lang mit Lisurid fortgefahren, was jedoch keine Normalisierung der erhöhten Prolaktinspiegel brachte. Im Oktober 81 wurde eine Behandlung mit Mesulergin 1,0 mg/d begonnen, wobei die Vorbehandlungswerte 30.000  $\mu\text{E/ml}$  betragen hatten. Nach zwei Monaten waren sie bereits auf 1100  $\mu\text{E/ml}$  abgesunken. Nach einem Jahr lagen sie nur noch bei 82  $\mu\text{E/ml}$ , fast ein Jahr später, nach Dosisreduzierung auf 0,5 mg Mesulergin, waren sie sogar bei 53  $\mu\text{E/ml}$ , den Erfolg der Therapie dokumentierend. Zwar stiegen sie geringfügig auf 365  $\mu\text{E/ml}$  an und wurden nach sieben Monaten mit Bromocriptin weiterbehandelt.

Tab. 3: Langzeittherapie mit Bromocriptin (BC) oder Mesulergin (CU)

| Therapie-<br>Dauer | Patient | PRL (uE/ml)<br>vor BC/CU | PRL (uE/ml)<br>unter BC | BC-Dosis<br>(mg/d) | PRL (uE/ml)<br>unter CU | CU-Dosis<br>(mg/d) |
|--------------------|---------|--------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|
| Frauen             |         |                          |                         |                    |                         |                    |
| 4 Mt.              | A.M.    | 4.715                    | -                       | -                  | 1.378                   | 1,0                |
| 12 Mt.             | H.S.    | 1.653                    | -                       | -                  | 287                     | 0,5                |
| 4 Mt.              | H.F.    | 6.383                    | 708                     | 3,75               | 310                     | 2,5                |
| 4 Mt.              | K.D.    | 20.000                   | 2.637                   | 60                 | 1.428                   | 3,0                |
| 3 Wo.              | K.H.    | 2.700                    | 578                     | 5,0                | 35                      | 1,0                |
| 4 Mt.              | L.M.    | 20.000                   | 2.780                   | 60                 | 1.806                   | 0,5                |
| 9 Mt.              | S.S.    | 6.350                    | -                       | -                  | 1.690                   | 1                  |
| Männer             |         |                          |                         |                    |                         |                    |
| 25 Mt.             | K.A.    | 297.225                  | 4.045                   | 15                 | 523                     | 3                  |
| 18 Mt.             | L.L.    | 2.935                    | -                       | -                  | 298                     | 1,0                |
| 33 Mt.             | R.P.    | 44.157                   | 876                     | 10                 | 295                     | 1,5                |
| 30 Mt.             | R.H.    | 375.000                  | 62.900                  | 30                 | 42.500                  | 4,5                |
| 31 Mt.             | S.N.    | 30.000                   | 237                     | 10                 | 219                     | 0,5                |
| Mittelwert         |         | 65.701 uE/ml             | 4.230 uE/ml             |                    | 4.230 uE/ml             |                    |

### 3.1.4 Tergurid-Therapie

---

L.B. weiblich, 36 Jahre

Makroprolaktinom, Galaktorrhoe, sek. Amenorrhoe

Acht Jahre bestand bei der Patientin eine sekundäre Amenorrhoe. Es fanden sich sowohl rechtstemporale Gesichtsfeldeinschränkungen und Kopfschmerz sowie eine seit zwei Monaten bestehende Visusminderung links. Im durchgeführten Computer-Tomogramm zeigte sich ein intra-para-supraselläre linksseitige Raumforderung. Die daraufhin gemessenen Prolaktinspiegel betrugen 145.500  $\mu\text{E/ml}$ .

Man begann eine Therapie mit Tergurid von 0,125 mg bis 2,25 mg ansteigend, worunter der Prolaktinwert innerhalb von drei Wochen auf 16.140  $\mu\text{E/ml}$  absank und sich der Visus deutlich besserte. Einen Monat später hatte sich der Visus normalisiert, das Prolaktin war weiter auf 9460  $\mu\text{E/ml}$  abgefallen. Die Dosis wurde auf 2,5 mg gesteigert, der Prolaktinspiegel änderte sich nur geringfügig bzw. persistierte bei Werten um 6400  $\mu\text{E/ml}$  nach vier Monaten, die Amenorrhoe bestand weiterhin, so daß man sich zur Fortführung der Behandlung mit Bromocriptin entschloß. Hierunter (Steigerung der Dosis von 15 mg bis 30 mg/d) fielen die Prolaktinwerte nach zwei Monaten auf 1071  $\mu\text{E/ml}$  ab, die Galaktorrhoe sistierte.

Unter Fortführung mit 30-40 mg Bromocriptin normalisierten sich die Prolaktinspiegel innerhalb eines halben Jahres auf 224  $\mu\text{E/ml}$ .

**S.S. weiblich, 28 Jahre**

prim. Amenorrhoe, Makroprolaktinom, Zustand nach Op

Die Patientin hatte vor Therapiebeginn vor drei Jahren Prolaktinspiegel von 409.500  $\mu\text{E/ml}$ , als mit Mesulergin vorbehandelt und eine Adenomentfernung vorgenommen wurde. Danach wurde wegen Unverträglichkeit mit Bromocriptin, anschließend mit Lisurid weitertherapiert. Nach einer Einnahmepause lagen die Prolaktinspiegel wieder bei 23.150  $\mu\text{E/ml}$ , als man sich zur Behandlung mit Tergurid entschloß. Unter anfänglich 0,5 mg fielen die Spiegel innerhalb von 14 Tagen auf 6300  $\mu\text{E/ml}$  ab. Die Dosis wurde auf 1,5 mg angehoben, das Prolaktin lag 2½ Monate später bei 1769  $\mu\text{E/ml}$ . Zu Beginn war es zu leichter Übelkeit gekommen. Nach drei Monaten bewegte sich der Spiegel um 1803  $\mu\text{E/ml}$ , die Amenorrhoe persistierte weiterhin. Wieder drei Monate danach waren die Spiegel geringfügig angestiegen auf 3800  $\mu\text{E/ml}$ , doch fanden sich bis auf die Amenorrhoe keine weiteren Beschwerden.

**E.W. weiblich, 61 Jahre**

Makroprolaktinom, reaktive Depression, Polyarthrititis seit 30 Jahren

Zu Behandlungsbeginn wurden bei der Patientin Prolaktinspiegel von 16.746  $\mu\text{E/ml}$  festgestellt sowie ein destruierender Prozeß im Sellabereich. Durch eine zehntägige Bromocriptin-Therapie fielen die Spiegel auf 2250  $\mu\text{E/ml}$  ab (7,5 mg pro Tag). Anschließend begann man mit 0,375 mg Tergurid bis zu 1,25 mg, wodurch die Werte nach zwei Wochen auf 750  $\mu\text{E/ml}$  abgefallen waren. Im Computer-Tomogramm war weiterhin ein destruierender Sellaprozeß erkennbar. Man fuhr mit derselben Dosis Tergurid fort und erreichte

einen Monat später Werte von 193  $\mu\text{E/ml}$ . Die Tergurid-Dosis wurde auf 0,5 mg/d gesenkt, worunter sich nach sieben Monaten das Prolaktin auf Werte von 300  $\mu\text{E/ml}$  eingependelt hatte.

**K.A. männlich, 60 Jahre**

**HVL-Insuffizienz, Makroprolaktinom**

Vor zehn Jahren fielen beim Patienten erstmals Persönlichkeitsstörungen, Verwirrheitszustände, Potenzverlust, Sehstörungen und Abgeschlagenheit auf, als ein inoperables Makroprolaktinom diagnostiziert wurde. Damals lagen die Prolaktinspiegel um 300.000  $\mu\text{E/ml}$ . Es folgten Therapien mit Bromocriptin und Mesulergin, worunter die Spiegel gut supprimierbar waren. Auslaßversuche ließen sie jedoch wieder auf Werte um 66.250  $\mu\text{E/ml}$  ansteigen, worauf man sich zu einer Behandlung mit Tergurid entschloß.

Unter einer Dosis von anfänglich 0,75 mg bis 2,25 mg Tergurid fielen die Prolaktinwerte innerhalb von einem Monat auf 18.300  $\mu\text{E/ml}$  ab. Nach weiteren drei Monaten befanden sie sich bei 6455  $\mu\text{E/ml}$ . Der kontinuierliche Abfall setzte sich fort, so daß nach drei Monaten das Prolaktin nur noch bei 4799  $\mu\text{E/ml}$  lag.

Man entschloß sich nun zur Fortführung der Behandlung mit Bromocriptin bis zu 30 mg, wobei die Werte bis um 600  $\mu\text{E/ml}$  absanken, jedoch von Schwitzen und Schweißausbrüchen begleitet waren.

**H.F. männlich, 51 Jahre**

**Makroprolaktinom**

Seit Jahren war ein stetiger Verlust von Libido und Potenz zu verzeichnen, als beim Patienten Prolaktinspiegel um 31.793  $\mu\text{E/ml}$  festgestellt wurden.

Man begann eine Behandlung mit 0,75 mg Tergurid, worunter die Prolaktinwerte innerhalb eines Monats auf 17.033  $\mu\text{E/ml}$  abfielen. Drei Wochen später unter 2,25 mg Tergurid, hatten sich sowohl Libido und Potenz, als auch die Prolaktinspiegel auf 4987  $\mu\text{E/ml}$  verbessert. Nach weiteren sechs Wochen lagen die Werte, bei 4626  $\mu\text{E/ml}$ , worunter es dem Patienten subjektiv deutlich besser ging.

**H.M. männlich, 78 Jahre**

**Makroprolaktinom, Hypogonadismus**

Beim Patienten hatten sich seit einigen Monaten Gesichtsfeldeinschränkungen sowie Libido- und Potenzverlust bemerkbar gemacht, worauf Prolaktinwerte um 15.136  $\mu\text{E/ml}$  gemessen und ein Makroprolaktinom festgestellt wurde. Man begann eine Behandlung mit anfänglich 0,25 mg Tergurid bis 1,5 mg/d, worunter die Werte nach nur einer Woche bereits bei 4263  $\mu\text{E/ml}$  lagen und der Visus sich deutlich gebessert hatte. Nach weiteren 14 Tagen lagen die Prolaktinspiegel bei 1132  $\mu\text{E/ml}$  und fielen innerhalb eines Monats auf 346  $\mu\text{E/ml}$  ab, was mit einer zusätzlichen Visusverbesserung einherging. Drei Monate danach lagen die Werte bei 297  $\mu\text{E/ml}$ , was bei einer ausschließlich medikamentösen Therapie als deutlicher Erfolg zu werten ist. Der Patient ist jetzt 18 Monate mit Tergurid, zuletzt mit 1 mg/d behandelt worden, wobei die PRL-Spiegel im Normbereich liegen.

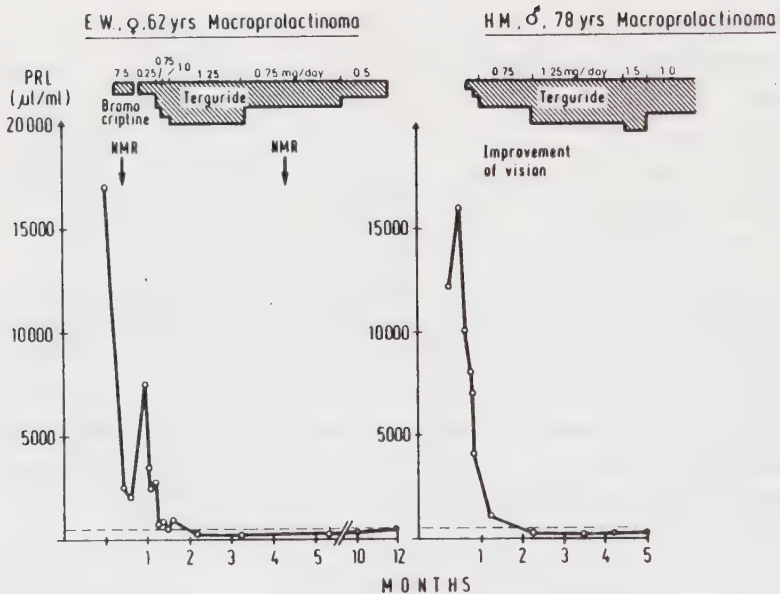


Abb. 3: Therapieverlauf bei zwei Patienten unter Tergurid

Tab. 4: Langzeittherapie mit Bromocriptin (BC) oder Tergurid (TDHL)

| Therapie-Dauer | Patient | PRL (uE/ml) vor BC | PRL (uE/ml) unter BC | BC-Dosis (mg/d) | PRL (uE/ml) vor TDHL | PRL (uE/ml) unter TDHL | TDHL-Dosis (mg/d) |
|----------------|---------|--------------------|----------------------|-----------------|----------------------|------------------------|-------------------|
| Frauen         |         |                    |                      |                 |                      |                        |                   |
| 6 Mt.          | L.B.    | -                  | -                    | -               | 145.500              | 9.460                  | 2,25              |
| 11 Mt.         | S.S.    | 10.540             | 11.000               | 3,75            | 23.150               | 5.176                  | 1,5               |
| 10 Mt.         | E.W.    | 16.746             | 2.300                | 7,5             | 2.280                | 1.193                  | 1,25              |
| 9 Mt.          | K.A.    | 300.000            | 4.045                | 20              | 66.150               | 4.799                  | 2,25              |
| 3 Mt.          | H.F.    | -                  | -                    | -               | 31.793               | 4.626                  | 2,25              |
| 5 Mt.          | H.M.    | -                  | -                    | -               | 15.136               | 1.132                  | 1,0               |
| Mittelwert     |         | 109.095 uE/ml      | 5.781 uE/ml          |                 | 47.230 uE/ml         | 4.398 uE/ml            |                   |

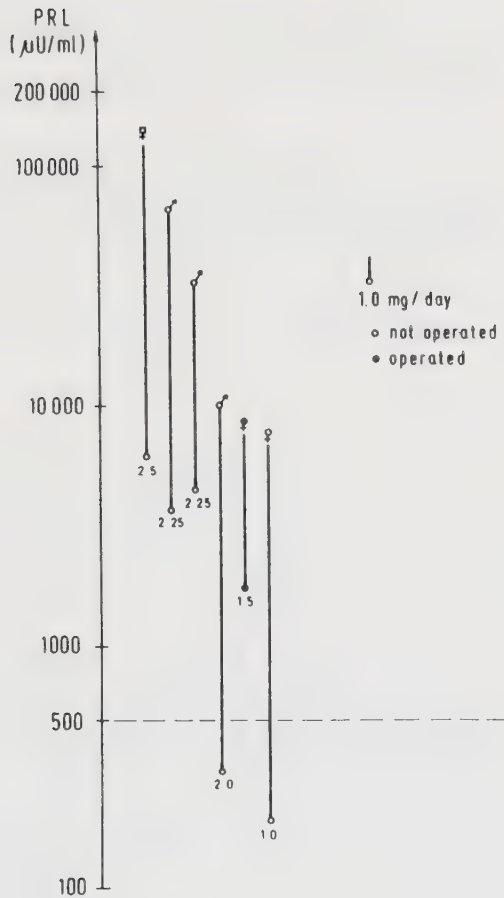


Abb. 4: Auswirkungen der Langzeittherapie mit Tergurid auf die Prolaktinspiegel

### 3.2            **Vergleiche zwischen Bromocriptin, Lisurid, Mesulergin und Tergurid** =====

Tab. 5:    Prolaktinsenkende Wirkung äquivalenter Dosen  
          von Dopaminagonisten /12/

|              |      |
|--------------|------|
| Bromocriptin | 1    |
| Mesulergin   | 0,2  |
| Lisurid      | 0,08 |
| Tergurid     | 0,08 |

Auf den folgenden Seiten findet sich ein Vergleich der Langzeittherapie unter Bromocriptin, Lisurid, Mesulergin und Tergurid.

Die Prolaktinwerte stellen jeweils den Mittelwert von mindestens drei PRL-Messungen dar: vor der Behandlung mit einem Dopaminagonisten, sowie während der Therapie und mit durchschnittlicher Medikament-Dosis versehen.

Es handelt sich um die Prolaktinspiegel bei 46 Patienten mit Prolaktinomen vor und während Bromocriptin-Therapie, sowie während der Therapie mit Lisurid, Mesulergin und Tergurid. Sämtliche Behandlungsformen wurden jeweils mindestens vier Monate durchgeführt (außer bei K.H., s. Lisurid), wobei sich bei den meisten Patienten die medikamentöse Therapie einer Bromocriptin-Behandlung anschloß (außer bei einem Patienten unter Lisurid, vier Patienten unter Mesulergin, drei Patienten unter Tergurid. Die Bromocriptin-Patienten waren allesamt ausschließlich mit Bromocrip-

tin behandelt worden und hatten auch keine Operation gehabt).

Von insgesamt 46 Patienten wurden 13 mit Bromocriptin behandelt (sieben Frauen, sechs Männer, im Alter von 26 bis 64 Jahren), 15 mit Lisurid (elf Frauen, vier Männer, im Alter von 20 bis 56 Jahren), zwölf mit Mesulergin (sieben Frauen, fünf Männer, im Alter von 18 bis 57 Jahren) und sechs Patienten mit Tergurid, zur Hälfte Frauen und Männer im Alter von 21 bis 77 Jahren.

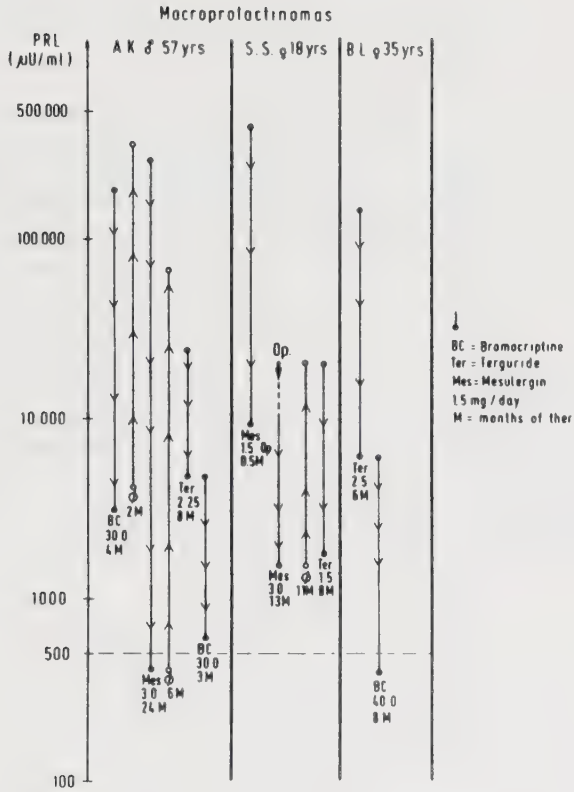
### **3.2.1 Wirkungen und Nebenwirkungen der Langzeit- therapie mit Bromocriptin**

---

Unter Bromocriptin allein reduzierte sich Tumorwachstum, senkte sich der PRL-Spiegel bei 11 Patienten (84,6 %), eine Besserung von Gesichtsfeld und Allgemeinbefinden trat bei zehn Patienten (69,2 %) ein. Keine Besserung gab ein Patient (7,7 %) an, über unzureichende Supprimierung klagten zwei Patienten (15,4 %), über leichte Nebenwirkungen drei Patienten (23,1 %) und über vorübergehende starke Nebenwirkungen nur ein Patient (7,7 %).

Tab. 5: Wirkungen und Nebenwirkungen von Bromocriptin

| Patient | Tumorredukt.<br>deutl. Senkg.<br>PRL | Besserung<br>Gesichtsfeld<br>u. allgemein | keine Besserg.<br>Gesichtsfeld<br>etc. | unzureich.<br>Supprimierung | starke NW<br>u. Wechsel<br>Präparat | keine NW | leichte NW |
|---------|--------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|----------|------------|
| Frauen  |                                      |                                           |                                        |                             |                                     |          |            |
| A.U.    | x                                    | x                                         |                                        |                             |                                     |          |            |
| B.A.    |                                      |                                           |                                        | x                           |                                     |          |            |
| F.H.    | x                                    | x                                         |                                        |                             |                                     |          |            |
| H.E.    | x                                    | x                                         |                                        |                             |                                     |          |            |
| K.C.    | x                                    |                                           |                                        |                             |                                     |          |            |
| K.B.    | x                                    | x                                         |                                        | x                           | vorübergeh.                         |          | x          |
| S.J.    | x                                    | x                                         |                                        | x                           |                                     |          |            |
| Männer  |                                      |                                           |                                        |                             |                                     |          |            |
| A.F.    | x                                    | x                                         |                                        |                             |                                     |          |            |
| G.W.    | x                                    | x                                         |                                        |                             |                                     |          |            |
| G.K.P.  | x                                    | x                                         |                                        |                             |                                     |          |            |
| S.S.    | x                                    |                                           | x                                      |                             |                                     |          |            |
| M.R.    | x                                    |                                           |                                        |                             |                                     |          |            |
| M.B.    | x                                    | x                                         |                                        |                             |                                     |          |            |
| in %    | 84,6 %                               | 69,2 %                                    | 7,7 %                                  | 15,4 %                      | -                                   | -        | 23,1 %     |



**Abb. 5:** Therapie mit Bromocriptin, Tergurid und Mesulergin bei drei Patienten mit Makroprolaktinomen

### 3.2.2 Wirkungen und Nebenwirkungen der Langzeit- therapie mit Lisurid

---

Von den 15 mit Lisurid therapierten Patienten zeigte sich bei 8 Patienten (53,3 %) ein Rückgang von Tumor-Wachstum und PRL-Erhöhung, eine deutliche Gesichtsfeld- und Allgemeinbefindlichkeitsbesserung war von nur drei Patienten (20 %) zu erfragen. Ein Patient (6,7 %) gab keine deutliche Besserung an, bei den übrigen hatten sich nur leichte Fortschritte ergeben. Bei sieben Patienten (46,7 %) blieb das Prolaktin weiter unzureichend supprimiert. Acht Patienten (53,3 %) gaben starke Nebenwirkungen an (gastrointestinaler Art, Kreislaufbeschwerden), welche zum Wechsel des Medikaments führten. Bei zwei Patienten (13,3 %) zeigten sich leichte Beschwerden unter der Medikation, fünf Patienten (33,3 %) waren beschwerdefrei.

Tab. 6: Wirkungen und Nebenwirkungen von Lisurid

| Patient | Tumorredukt.<br>deutl. Senkg.<br>PRL | Besserung<br>Gesichtsfeld<br>u. allgemein | keine Besserg.<br>Gesichtsfeld<br>etc. | unzureich.<br>Supprimierung | starke NW<br>u. Wechsel<br>Präparat | keine NW | leichte NW |
|---------|--------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|----------|------------|
| Frauen  |                                      |                                           |                                        |                             |                                     |          |            |
| B.H.    |                                      |                                           |                                        | x                           | x                                   |          |            |
| B.B.    | x                                    |                                           |                                        |                             | x                                   |          |            |
| B.M.    |                                      |                                           | x                                      | x                           | x                                   |          |            |
| E.J.    | x                                    | x                                         |                                        |                             |                                     |          |            |
| H.F.    | x                                    | x                                         |                                        |                             | x                                   |          |            |
| M.R.    | x                                    |                                           |                                        |                             | x                                   |          | x          |
| R.R.    |                                      |                                           |                                        | x                           | x                                   |          |            |
| W.V.    | x                                    |                                           |                                        |                             |                                     |          |            |
| S.-K.S. | x                                    |                                           |                                        |                             |                                     |          |            |
| W.R.    |                                      |                                           |                                        | x                           | x                                   |          |            |
| Z.C.    | x                                    | x                                         |                                        |                             | x                                   |          |            |
| Männer  |                                      |                                           |                                        |                             |                                     |          |            |
| H.R.    | x                                    |                                           |                                        |                             |                                     |          |            |
| M.G.    |                                      |                                           |                                        | x                           |                                     |          |            |
| S.M.    |                                      |                                           |                                        | x                           |                                     |          | x          |
| S.A.    |                                      |                                           |                                        | x                           |                                     |          |            |
| in %    | 53,3 %                               | 20 %                                      | 6,7 %                                  | 46,7 %                      | 53,3 %                              | -        | 13,1 %     |

### 3.2.3 Wirkungen und Nebenwirkungen der Langzeit- therapie mit Mesulergin

---

Mesulergin wurde bei zwölf Patienten (sieben Frauen, fünf Männern, im Alter von 18 bis 57 Jahren) eingesetzt. Bei zehn Teilnehmern (83,3 %) ergab sich eine deutliche Senkung von Tumorgröße als auch der PRL-Spiegel. Zwei Patienten (16,7 %) verspürten eine deutliche Besserung von Gesichtsfeld und Allgemeinbefinden, ein Patient (8,3 %) bemerkte nichts davon. Bei zwei Patienten (16,7 %) konnten die PRL-Spiegel nicht ausreichend supprimiert werden. Starke Beschwerden durch Nebenwirkungen gab nur ein Patient an (8,3 %), leichtere waren von zwei Patienten (16,7 %) zu erfragen.

Das Medikament wurde 1984 vom Markt zurückgezogen.

Tab. 7: Wirkungen und Nebenwirkungen von Mesulergin

| Patient | Tumorredukt.<br>deutl. Senkg.<br>PRL | Besserung<br>Gesichtsfeld<br>u. allgemein | keine Besserg.<br>Gesichtsfeld<br>etc. | unzureich.<br>Supprimierg. | starke NW<br>u. Wechsel<br>Präparat | keine NW | leichte NW |
|---------|--------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------|------------|
| Frauen  |                                      |                                           |                                        |                            |                                     |          |            |
| A.M.    | x                                    |                                           | x                                      |                            |                                     |          | x          |
| H.S.    | x                                    |                                           |                                        |                            |                                     |          |            |
| H.F.    | x                                    |                                           |                                        |                            |                                     |          |            |
| K.D.    |                                      |                                           |                                        | x                          |                                     |          |            |
| (K.H.)  | x                                    | x                                         |                                        |                            |                                     |          |            |
| L.M.    | x                                    |                                           |                                        |                            |                                     |          | x          |
| S.S.    | x                                    |                                           |                                        |                            | x                                   |          |            |
| Männer  |                                      |                                           |                                        |                            |                                     |          |            |
| K.A.    | x                                    |                                           |                                        |                            |                                     |          |            |
| L.L.    | x                                    | x                                         |                                        |                            |                                     |          |            |
| R.P.    | x                                    |                                           |                                        |                            |                                     |          |            |
| S.M.    | x                                    |                                           |                                        |                            |                                     |          |            |
| in %    | 83,3 %                               | 16,7 %                                    | 8,3 %                                  | 16,7 %                     | 8,3 %                               | -        | 16,7 %     |

#### 3.2.4 Wirkungen und Nebenwirkungen der Langzeit- therapie mit Tergurid

---

Mit Tergurid wurden sechs Patienten (drei Frauen, drei Männer, Altersbereich 21 bis 77 Jahre) behandelt. Bei fünf (83,3 %) trat ein deutlicher Rückgang des Tumorwachstums und des Prolaktinspiegels auf. Drei Patienten (50 %) gaben eine eindrucksvolle Besserung von Gesichtsfeld und allgemeinem Befinden an. Eine unzureichende Supprimierung trat bei zwei Patienten (33,3 %) auf. Nur zwei Patienten (33,3 %) klagten über leichte Nebenwirkungen (Übelkeit), alle anderen waren beschwerdefrei.

Tab. 8: Wirkungen und Nebenwirkungen von Tergurid

| Patient | Tumorredukt.<br>deutl. Senkg.<br>PRL | Besserung<br>Gesichtsfeld<br>u. allgemein | keine Besserg.<br>Gesichtsfeld<br>etc. | unzureich.<br>Supprimierg. | starke NW<br>u. Wechsel<br>Präparat | keine NW | leichte NW |
|---------|--------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------|------------|
| Frauen  |                                      |                                           |                                        |                            |                                     |          |            |
| L.B.    |                                      | x                                         |                                        |                            |                                     | x        |            |
| S.S.    |                                      |                                           |                                        |                            |                                     |          | x          |
| W.E.    | x                                    |                                           |                                        |                            |                                     | x        |            |
| Männer  |                                      |                                           |                                        |                            |                                     |          |            |
| K.A.    |                                      |                                           |                                        | x                          |                                     | x        |            |
| H.F.    | x                                    | x                                         |                                        |                            |                                     |          | x          |
| v.M.H.  | x                                    | x                                         |                                        |                            |                                     | x        |            |
| in %    | 83,3 %                               | 50 %                                      | -                                      | 50 %                       | -                                   | 66,7 %   | 33,3 %     |

#### 4. DISKUSSION

Ein Vergleich der Wirksamkeit zwischen Bromocriptin-Behandlung und operativer Therapie in Bezug auf die PRL-Suppression ergab bei Prolaktinom-Patienten, daß schon im Falle von Mikroadenomen die medikamentöse der operativen Therapie überlegen ist. Mit zunehmendem Adenomdurchmesser ( $> 30$  mm) wird die Überlegenheit der medikamentösen Behandlung noch ausgeprägter /5/.

Bei unseren 13 Prolaktinom-Patienten unter Bromocriptin kam es in elf Fällen zu einer deutlichen Abnahme von Tumervolumen und Prolaktinspiegel. Auch besserte sich eindrucksvoll das Gesichtsfeld bei neun Teilnehmern, nur ein Patient gab keine Änderung an. Bei zwei Patienten wurde der Prolaktinspiegel unzureichend supprimiert und zu leichten Nebenwirkungen kam es nur in zwei Fällen.

Lisurid senkt PRL-Spiegel in deutlich niedrigerer Dosis als Bromocriptin, da es 10 mal potenter ist /6/. Bei nur acht der 15 Patienten unter Lisurid konnte jedoch eine Tumorreduktion und deutliche Senkung der Prolaktinwerte erzeugt werden. Eine daraus resultierende Besserung des Gesichtsfeldes wurde nur bei drei Teilnehmern festgestellt. Es schienen sieben unzureichend supprimiert und acht klagten über starke Nebenwirkungen. Diese beiden Parameter führten hauptsächlich zur Beendigung der Lisuridbehandlung und zum Wechsel auf einen anderen Dopaminagonisten.

Mesulergin (CU 32-085), weist eine längere Wirkdauer als Bromocriptin auf /5/ und hat auch weniger ausgeprägte hämo-

dynamische Auswirkungen /8/. Letzteres könnte für die geringen Nebenwirkungen verantwortlich sein. Bei den zwölf mit Mesulergin therapierten Patienten zeigte sich bei zehn ein deutliches Absinken der Prolaktinwerte sowie ein Schrumpfen des Adenoms, worauf zwei Patienten deutlich subjektive Besserungen angaben. Mesulergin wurde soweit sehr gut vertragen, besser als Lisurid, nur zwei Patienten klagten über leichte Nebenwirkungen und nur bei einer Patientin führten starke Beschwerden zum Absetzen des Präparats.

Tergurid weist sowohl dopaminagonistische als auch adrenergische Wirkungen auf und ist nur ein partieller Dopaminagonist. Es ist etwas weniger potent als Lisurid, Nebenwirkungen werden selten beobachtet.

Unter Tergurid ließen sich sehr eindrucksvolle Ergebnisse erzielen: von sechs Patienten war bei dreien ein eindeutiger Rückgang von Tumorwachstum als auch der Prolaktinwerte zu registrieren. Eine Besserung von Allgemeinbefinden und Gesichtsfeld war von drei Teilnehmern zu erfragen. Bisher schien es das am besten verträglichste Präparat zu sein, nur zwei Patienten klagten intermittierend über leichte Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen und Übelkeit, vier gaben keinerlei Beschwerden an.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Bromocriptin in den meisten Fällen zu einer Normalisierung der Prolaktinsekretion und deutlichen Besserung des Beschwerdebildes bei Prolaktinompatienten führt. Sollten Patienten dieses Präparat nicht vertragen, so könnten sie auf Lisurid ausweichen. Die Wahrscheinlichkeit ist groß, daß es hierunter ebenfalls sehr bald zu Nebenwirkungen kommt, welche eine Dosisreduzierung erfordern, was wiederum zu einer unzureichenden

Suppression der Prolaktinspiegel bzw. zum Weiterbestehen des Adenoms mit seinem breitgefächerten Beschwerdebild führt.

Lisurid war bei unseren Patienten weniger effektiv. Die Prolaktinspiegel wurden nur bei knapp der Hälfte der Fälle ausreichend supprimiert, eine Besserung bestehender Beschwerden trat bei weniger Patienten auf. Starke Nebenwirkungen gaben über die Hälfte der Teilnehmer an, welche schließlich auch zur Beendigung der Lisuridtherapie und zum Wechsel auf ein anderes Präparat führten. Allerdings muß festgehalten werden, daß es sich bei den mit Lisurid behandelten Patienten meist um solche gehandelt hat, die vorher auch Bromocriptin schlecht vertragen hatten.

Mesulergin wäre eine gute Alternative zur Prolaktinomtherapie gewesen, steht jetzt aber nicht mehr zur Verfügung, da es von der Firma Sandoz AG nicht mehr für die Therapie der Hyperprolaktinämie freigegeben wird. Es zeigte gute Verträglichkeit zusammen mit beeindruckender Wirksamkeit bei der Supprimierung der Prolaktinspiegel.

Tergurid war bei der Tumorreduktion als auch bei der Prolaktinspiegelsenkung bei Prolaktinompatienten sehr wirksam. Das Adenom schrumpfte eindrucksvoll, das Gesichtsfeld besserte sich, die Galaktorrhoe sistierte, der Hypogonadismus verschwand. Unter den angewandten Dosierungen zeigte Tergurid weniger Nebenwirkungen als das verwandte Lisurid, wies jedoch auch geringere Effektivität auf.

Bei unseren Untersuchungen bestanden geäußerte Beschwerden nur aus leichter Übelkeit und vorübergehend aufgetretenen Kopfschmerzen. Zur Normalisierung der Prolaktinspiegel muß allerdings eine höhere Dosierung gegeben werden, als wir sie aus technischen Gründen (Tab.  $\geq 0,25$  mg) geben konnten.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Im ersten Teil der Arbeit werden die Ergebnisse einer Langzeittherapie mit Bromocriptin, Lisurid, Mesulergin und Tergurid bei Prolaktinom-Patienten dargestellt.

Dabei fand sich eine unterschiedliche Verträglichkeit der einzelnen Präparate. Die Suppression der Prolaktinspiegel war ebenfalls unterschiedlich stark ausgeprägt, entsprechend der Einfluß auf die klinische Symptomatik.

- 2) Im zweiten Teil werden die Ergebnisse untereinander verglichen. Es wird deutlich, daß Bromocriptin bei unseren Patienten besonders effektiv die Prolaktinspiegel supprimiert (Normalisierungsrate : 84,6 %), wohingegen Lisurid nur in 53,3 % zu einer Normalisierung der Prolaktinspiegel führt.

Mesulergin erwies sich ebenfalls als potenter prolaktinsenkender Dopaminagonist mit geringen Nebenwirkungen.

Möglicherweise stellt Tergurid, das Transdihydroderivat des Lisurid, eine Alternative bei der medikamentösen Behandlung der Hyperprolaktinämie dar. So wurden bei 50 % der Patienten mit Makroprolaktinomen die Prolaktinspiegel zufriedenstellend senkte, die Tumorgröße reduziert und das Allgemeinbefinden verbessert. Nebenwirkungen wurden praktisch nicht festgestellt. Allerdings waren bei der Hälfte der Tergurid-behandelten Patienten die Prolaktinspiegel noch deutlich erhöht.

Es wird sich zeigen müssen, ob eine höhere Terguridosis, die für die Suppression der Prolaktinspiegel erforderlich sein dürfte, ebenfalls zu keinen nennenswerten Nebenwirkungen führt, die bei den echten Dopaminagonisten zwangsläufig beobachtet werden.

## 6. LITERATUR

1. CALNE D.B., Mc Donald R.J., Horowski R., Wuttke W.:  
Lisuride and Other Dopamine Agonists: Basic Mechanisms  
and Endocrine and Neurological Effects.  
Raven Press, New York (1983)
2. CHIODINI P.G. et al.:  
Size Reduction of Macroprolactinomas by Bromocriptine  
or Lisuride Treatment.  
J of Clin Endocr 53 (1981) 7737
3. DOROW R., Breithopf M., Gräf K.-J., Horowski R.:  
Neuroendocrine Effects of Lisuride and its 9,10-Di-  
hydrogenated Analog in Healthy Volunteers.  
In: Lisuride and Other Dopamine Agonists. Calne D.B.  
et al. (eds) (1983) S. 161
4. FAHLBUSCH R., Rjosk H.K., v. Werder K.:  
Operative Treatment of Prolactin-Producing Adenomas.  
In: Treatment of Pituitary Adenomas. Fahlbusch R.,  
v. Werde K. (Hrsg.) S. 225-237, Thieme, Stuttgart 1978
5. FLÜCKIGER E., del Pozo E., v. Werder K.:  
Prolactin, Physiology, Pharmacology and Clinical  
Findings.  
Monographs on Endocrinology, Bd. 23, Springer, Berlin  
(1982)
6. FOSSATI P., Dewailly D., Thomas-Desrousseaux P.,  
Buvat J., Fermon C., Lemaire A., Bourdelle-Hego M.F.,  
Pouyol-Motte H., Lemaitre G., Clarisse J.,  
Christiaens J.L., Mazzuca M.:  
Medical Treatment of Hyperprolactinemia.  
Hormone Research 22: 228-238 (1985)
7. HOROWSKI R.:  
Pharmacological Effects of Lisuride and their  
Potential Role in Further Research.  
In: Lisuride and Other Dopamine Agonists. Calne D.B.  
et al. (eds) (1983) S. 127
8. del POZO E., Brownell J., Landgraf R., Sand M., von  
Werder K.:  
Endocrine Profile of a New Dopamine Agonist, CU 32-085  
(Mesulergin)  
Acta Endocrinologica (Kbh) (1983) Suppl. 253

9. RJOSK H.K., Fahlbusch R., von Werder K.:  
Acta Endocr (Kbh) 100 (1982) 337
10. THORNER M.O., Flückiger E., Calne D.B.:  
Bromocriptine. A Clinical and Pharmacological Review.  
Raven Press, New York 1980
11. TITELER M.:  
Multiple Dopamine Receptors: Receptor Binding Studies  
in Dopamine Pharmacology.  
Marcel Dekker Inc., New York, Basel (1983)
12. von WERDER K.:  
Dopaminerge Ergot-Verbindungen.  
Ein neues therapeutisches Prinzip.  
Münchener Medizin. Wochenschrift 125 (1983) Nr. 23,  
S. 35/489
13. von WERDER K., Rjosk H.K.:  
Comparative Effects of Bromocriptine and Other Dopamine Agonists.  
XI. World Congress of Gynecology, Berlin (1985)
14. von WERDER K., Fahlbusch R., Rjosk H.K.:  
Treatment of Hyperprolactinemia.  
In: Ganong W.F., Martini L. (eds.): Frontiers in  
Neuroendocrinology.  
Raven Press, New York (1982) S. 123-159
15. von WERDER K., Felixberger F., Gottsmann M.,  
Kerner W., Glöckner B.:  
A Homologous Human Prolactin (hPRL) Radioimmunoassay  
with an Antibody Against "Little hPRL".  
In: Radioimmunoassay and Related Procedures in  
Medicine 1977 Vol. I. International Atomic Energy  
Agency, Wien (1978) S. 43
16. WOLLESEN F., Andersen T., Karle A.:  
1st book  
Ann. Intern. Med. 96 (1982) 281



## LEBENS LAUF

Roswitha Niederdorfer

geboren: 14.03.1955 in Salzburg/Österreich

wohnhaft: Wolframstraße 15, 8000 München 83

|           |                                                                                                        |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1961      | Eintritt in Volksschule in Salzburg                                                                    |
| 1964      | Wechsel auf Volksschule in München                                                                     |
| 1965      | Eintritt Theodolinden-Gymnasium München                                                                |
| 1974      | Abitur neusprachlicher Zweig                                                                           |
| 1974-1975 | Auslandsaufenthalt und Sprachstudium<br>University of Alberta, Edmonton,<br>Alta. Kanada               |
| 1975-1978 | Sprachen- und Dolmetscher-Institut München,<br>Abschluß als Übersetzer und Dolmetscher<br>für Englisch |
| 1979      | Beginn Medizinstudium Ludwig-Maximilians-<br>Universität München                                       |
| 1983      | Physikum                                                                                               |
| 1984      | 1. Staatsexamen                                                                                        |
| 1984      | Beginn mit vorliegender Dissertation                                                                   |
| 1986      | 2. Staatsexamen                                                                                        |
| 1987      | 3. Staatsexamen                                                                                        |



Herrn Prof. Dr. med. K. von Werder  
danke ich für die Überlassung des  
Themas und die Anleitung bei der  
Ausführung der Arbeit.





